Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Kaiserin Auguste Victoria-Haus
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Katamnestische Untersuchungen über die Erfolge neuzeitlicher Luesbehandlung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara Reichel geb. Wölbling
aus Berlin

1963

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria-Haus
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Katamnestische Untersuchungen über die Erfolge neuzeitlicher Luesbehandlung.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von
Barbara Reichel geb. Wölbling
aus Berlin

Dekan: Prof.Dr.med.Bernhard S c h m i d t

Referent: Prof.Dr.med.Heinrich W i e s e n e r

Korreferent: Prof.Dr.med.Hans Wolfgang S p i e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. Mai 1963

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsübersicht

		Seite
I.	Einleitung	4
II.	Klinik der Lues connata und Lues tarda...	7
III.	Therapie der Syphilis bis jetzt	16
IV.	Problemstellung der Arbeit	28
V.	Eigene Untersuchungen	
	A. Methodik	30
	B. Ergebnisse	32
	C. Diskussion der Ergebnisse	41
VI.	Zusammenfassung	55
VII.	Literaturverzeichnis	56

Einleitung.

Die Lues ist seit etwa 4 1/2 Jahrhunderten mit Sicherheit bekannt. Im Altertum - bei den Griechen und Römern - war sie noch unbekannt. Nach Ansicht verschiedener Autoren wurde sie nach der Entdeckung Amerikas durch die Mannschaft des Columbus nach Spanien eingeschleppt;sie verbreitete sich während der Heerzüge Karls VIII. von Frankreich, in dessen Söldnerheer sich auch Spanier befanden, in Italien,und ihr Auftreten als eine bis dahin unbekannte Krankheit versetzte ganz Europa in Schrecken, da ihre Wirkung bei den Europäern geradezu verheerend war (1494/95). Diese Zeitbestimmung vom Auftreten der Syphilis (Lustseuche) wird von verschiedenen ärztlichen Schriftstellern und Chronisten der damaligen Zeit übereinstimmend angegeben, so vor allem von dem spanischen Arzt Ruy Diaz de I s l a. Danach ist die Urheimat der Krankheit Amerika, d.h. die Insel Española = Haiti, wo sich die Mannschaft des Columbus infizierte und krank nach Hause kam; jedenfalls war die Seuche schon zur Zeit Ferdinands V. von Aragonien und Isabellas von Castilien, die Columbus bei seinen Fahrten unterstützten, in Spanien verbreitet. So müßte sie also nicht "Franzosenkrankheit" (morbus gallicus) oder "Spanische Krankheit", wie man damals sagte, sondern "Krankheit der Insel Española" genannt werden. Auf Befragen durch den Priester Las C a s a s, der sich sehr für den Schutz der Indianer am spanischen Hof einsetzte, gaben die Eingeborenen an, daß die Krankheit bei ihnen schon sehr lange bekannt sei, ehe die Christen zu ihnen kamen,ihr Ursprung sei nicht mehr in Er-

innerung. Es ist anzunehmen, daß die Syphilis auch schon vor Columbus' Zeit auf dem amerikanischen Festland existierte, sie ist jedenfalls bei dem hochentwickelten Kulturvolk der Azteken sicher überliefert; Angaben hierüber wurden den Spaniern von den Eingeborenen selbst in ihrer Sprache diktiert und dann übersetzt. Während aber die Krankheit bei den Eingeborenen einen milden Verlauf nahm, trat sie bei den Europäern verheerend auf. Bei der hochentwickelten Medizin der Altmexikaner, die im wissenschaftlichen Charakter etwa der griechischen entsprach, gab es eine uralte Erfahrung in der Behandlung der Krankheit: eine innere Therapie mit Medikamenten aus pflanzlichen Stoffen und eine äußere mit mineralischen und pflanzlichen Substanzen, Bädern und sogar mit chirurgischen Eingriffen. Diese Verfahren gaben glänzende Erfolge.

In Europa bestand die Therapie, die von Amerika übernommen wurde, in Kuren mit Guajak und Mapuan in Verbindung mit Hydrotherapie, Diätetik und klimatischen Behandlungsmethoden. 1499 wird schon von Tausenden geheilter Kranker berichtet!

Im Gegensatz zu dieser Theorie der Einschleppung aus Amerika stehen Autoren wie P r o k s c h, S c h ö n f e l d, V o r b e r g u.a., die die Ansicht vertreten, daß die Syphilis schon vor der Entdeckung Amerikas in der alten Welt bekannt gewesen sei, ja schon in der Bibel Zeichen der Krankheit erwähnt würden (fluxus seminus), und auch Hippokrates, Celsus und Galen sprechen von Samenfluß, entzündlichen Schwellungen am Hoden, die mit Fieber einhergingen, und Geschwüren. Die Kreuzzüge und die gemeinsamen Bä-

der im Mittelalter trugen zur Verbreitung der Krankheit bei. Schon im 12., 13. und 14.Jahrhundert kannte man Vorbeugungsmaßnahmen, z.B. Waschungen der Genitalien mit Essigwasser (Schönfeld). Vorberg weist die Behauptung der Einschleppung der Syphilis zurück, da die Nachricht vom westindischen Ursprung der Krankheit erst etwa 1/4 Jahrhundert nach Rückkehr des Columbus auftaucht.Er kommt zu dem Schluß, daß wir das Ursprungsland der Syphilis nicht kennen und sich ihr Alter daher nicht bestimmen lasse; den Ärzten des Altertums war sie jedenfalls nicht bekannt. Es läßt sich auch nicht genau feststellen, ob es sich bei den Krankheitserscheinungen tatsächlich um Syphilis handelte, oder vielmehr um Frambösie, die bei gleichen klinischen Erscheinungen (und bei beiden pos.WaR) eine gleichartige Behandlung erfährt. Auch ihr Erreger, die Spirochaeta pertenue, läßt sich mikroskopisch von der Spirochaeta pallida nicht unterscheiden. Vielleicht sind beide aus einer Krankheitsform entstanden und der Erreger der Lues, die Spirochaeta pallida, hat sich durch Mutation des Erregers der Frambösie infolge des Einflusses von Klima und anderer Rasse entwickelt, eine Annahme, die heute allgemein akzeptiert wird.

Bis zum Ende des 19.Jahrhunderts wurde die Lues fast ausschließlich mit Quecksilber in Form einer Schmierkur behandelt, die schon von Diaz de i s l a im 15./16.Jahrhundert angewandt wurde, später auch mit intramuskulären Injektionen von Sublimat, Kalomel oder Quecksilbersalicylat. Der Nachteil dieser Behandlung bestand jedoch darin,

daß der Erreger - durch große Toxizität dieser Mittel in höherer Dosierung bedingt - nur abgeschwächt, nicht abgetötet wurde, so daß eine restlose Heilung nicht möglich war.

Klinik der Lues connata und Lues tarda.

Die Lues connata verläuft grundsätzlich anders als die Lues acquisita. Bei der erworbenen Lues folgt die Stadieneinteilung im allgemeinen der Lesserschen Regel, d.h. ca. 3 Wochen nach der Ansteckung treten Primäraffekt und regionäre Drüsenschwellungen auf, in der 6.Woche zeigen sich generalisierte Drüsenschwellungen und positive Seroreaktionen,und in der 9.Woche zeigt sich mit Beginn des Sekundärstadiums das sogen. Frühexanthem, das makulös, papulös oder auch pustulös verlaufen kann. An den Schleimhäuten können Plaques muqueuses und breite Kondylome auftreten.Nach Jahren oder Jahrzehnten kann ein Tertiärstadium mit Gummenbildung und Syphiliden oder eine metaluische Erkrankung (Tabes dorsalis oder progressive Paralyse) folgen. Bei der Lues connata des Säuglings dagegen wird das sogen. Primärstadium übersprungen, da bei ihr die Spirochaeten etwa vom 4.Schwangerschaftsmonat an (d.h. Ausbildung des Placentarkreislaufs und Schwinden der Langhannsschen Zellschicht an den Zotten) diaplacentar in den Fetus übertreten. Die Erreger dringen über die Placenta direkt in das kindliche Blutgefäßsystem ein und überschwemmen den kindlichen Organismus. Infolge der mangelnden Abwehrkraft des Feten finden die Spirochaeten besonders gute Wachstumsbedingungen

und es kommt zu einer enormen Vermehrung der Erreger, die als Bindegewebsparasiten sämtliche Organe angreifen. Nicht selten sterben die Früchte daher bereits in der 2. Schwangerschaftshälfte intrauterin ab. Kommt es zur Geburt von luisch infizierten Kindern, so erfolgt diese meist zu früh und die Kinder sind untergewichtig. Ein Teil der Kinder weist bereits bei der Geburt schwere Krankheitserscheinungen auf. Die Mortalität bei Behandlungsbeginn hängt daher nicht nur von den angewandten Mitteln ab, sondern ist auch durch die schwere Gesamtschädigung des Kindes als Folge der Lues bedingt. Die klassischen Zeichen der angeborenen Syphilis sind Leber- und Milztumor, Pneumonia alba, Coryza, diffuse Hautinfiltrate, luische Exantheme sowie spezifische Periostitis und Osteochondritis. Meist sind jedoch - je nach dem Zeitpunkt der intrauterinen Infektion - innere Organe oder Haut stärker befallen. Nach K a s s o w i t z treten die ersten luischen Erscheinungen auf: Im 1. Monat in 54%, im 2. in 28%, im 3. in 9% und im 4. Monat in 4%. Diese klassischen Zeichen werden aber in letzter Zeit - sowohl durch eine frühzeitige Erfassung und Behandlung luischer Schwangerer als auch durch eine Abnahme der Virulenz der Erreger bedingt - immer seltener angetroffen. Die klinische Diagnose wird in vielen Fällen dadurch sehr erschwert, daß zahlreiche Kinder Symptome aufweisen, die auch durch andere Krankheiten verursacht sein können, z.B. interstitielle Pneumonie, Toxoplasmose, zytomegalische Einschlußkrankheit, Hydrocephalus und physiologische Sattelnase. Auch die röntgenologischen Knochenveränderungen sind

nur mit Vorsicht zu beurteilen. Das Krankheitsbild der Syphilis kann ebenso wie ein späteres Positivwerden der Seroreaktionen durch eine antiluische,aber nicht ausreichende antenatale Therapie oder eine aus anderen Gründen vorgenommene Behandlung mit Antibioticis verändert bzw. abgeschwächt werden. Um die Diagnose einer Lues connata stellen zu können, braucht man daher allgemein neben der Anamnese und luischen Organmanifestationen positive Röntgenbefunde der Knochen,positive Seroreaktionen und den Spirochaetennachweis,der durch die Dunkelfeldmethode im Phasenkontrastmikroskop oder durch die Silberimprägnation von Gewebsschnitten nach Levaditi möglich ist. Dennoch gibt es bei jungen Säuglingen keinen sicheren Beweis für das Vorliegen oder Fehlen einer Luesinfektion bei entsprechender Anamnese. Wenn der Nachweis luischer Organmanifestationen sehr gering ist oder fehlt,so fällt der Serodiagnostik eine umso größere Bedeutung zu, obwohl auch hier Unsicherheitsfaktoren bestehen und die Ergebnisse nicht immer eindeutig sind. Allerdings stehen uns in letzter Zeit neuere serologische Methoden zur Verfügung, die eine sehr viel größere Genauigkeit in der Serodiagnostik der Lues bedeuten. Bei den spezifischen Seroreaktionen werden, ganz gleich, ob es sich um Immobilisierungstests, Agglutinationstests, Haft- oder Schwundtests, Lysis- oder Komplementbindungstests handelt und als Antigene lebende, abgetötete oder extrahierte Treponemata pallida verwendet werden, <u>spezifische Antikörper</u> nachgewiesen. Am bekanntesten ist der Treponemen-Immobilisationstest nach N e l s o n und M a y e r. Ein negativ gewordener Nelson-

Test bedeutet nach heutiger Auffassung eine sichere Ausheilung der Lues connata, während die klassischen Seroreaktionen auch im Latenzstadium ja bekanntlich zuweilen negativ ausfallen. Eine Ausnahme machen die bei Neugeborenen luischer Mütter nachweisbaren diaplacentar übertragenen spezifischen Antikörper, die jedoch, wenn keine Lues connata vorliegt, ebenso wie die mit der Komplementbindungsreaktion nachweisbaren mütterlichen Reagine innerhalb der ersten Lebensmonate eliminiert werden.
Aber auch die sogen. klassischen Seroreaktionen, wie z.B. die Komplementbindungsreaktionen, Spirochaeteneiweiß-Agglutinationsreaktionen nach G a e t h g e n s und F ü h r e r u.a., bei denen als Antigene luische Organextrakte, Gewebsextrakte, Kultur-Spirochaeten oder synthetische Antigene verwendet werden, sind - und das ist besonders wichtig für die Frühdiagnose der Lues connata - verbessert worden. Bei den klassischen Seroreaktionen kommen ja bekanntlich Reagine (Lipoidantikörper) zum Nachweis, die für die Lues charakteristisch sind, aber u.U. auch bei anderen Krankheiten, ja sogar beim Gesunden,vorkommen können. Seit der Entdeckung des Kardiolipins liegt zum erstenmal ein chemisch definiertes Antigen für die Serodiagnostik der Lues vor, dessen hohe Empfindlichkeit bei größerer Spezifität von allen Autoren bestätigt wird. Amerikanische Autoren teilen ein reiches Erfahrungsmaterial mit, das sich sowohl auf die Komplementbindungsreaktion mit Kardiolipinantigen bei normaler Wassermann-Technik als auch auf die sogen. Kolmer-Technik mit Kältebindung be-

zieht. In Fällen von primärer Lues zeigen z.B. der empfindliche Kardiolipinflockungstest oder die Citocholreaktion früher eine Infektion an als die Komplementbindungsreaktion, da mit Hilfe der Flockungsreaktionen die autochthon entstandenen univalenten Antikörper nachgewiesen werden, während die mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion nachzuweisenden bivalenten Antikörper erst später positiv werden, sofern es sich nicht um passive (mütterliche) Reagine handelt.

Es besteht außerdem die Möglichkeit, durch Titerbestimmung (steigend oder fallend) eine luische Infektion mit Sicherheit anzunehmen oder auszuschließen bzw. eine Besserung durch die Therapie festzustellen. Bei spontan fallendem Titer handelt es sich um einen passiven Übergang von Antikörpern von seiten der Mutter (passiver Reagin-Übergang), ohne Infektion des Kindes. Die Frage, ob ein Säugling ohne manifeste Symptome einer Lues connata als luisch infiziert angesehen werden kann, läßt sich nur durch etwa drei Monate lange Kontrollen beantworten;denn bei der Lues connata zeigt sich nach etwa 4-12 Wochen ein starker Anstieg des Titers. Neben den Seroreaktionen kommen bei lues-verdächtigen Säuglingen zunächst die Bestimmungen von Zellen und Eiweiß im Liquor in Frage. Eiweißvermehrung und Pleocytose weisen frühzeitig auf eine luische Erkrankung der Hirnhäute, die in einer Reihe von Fällen geistige Defekte zur Folge hat, hin. Als weiteres diagnostisches Hilfsmittel sind die Liquorreaktionen anzusehen. Ebenso wie im Blut können aber auch im Liquor unspezifisch positive Reaktionen vorkommen, wenn auch sehr

selten, so doch z.B. bei eitrigen Meningitiden oder einer Keuchhustenencephalose. Eine Unterscheidung der unspezi - fischen von den spezifisch positiven Reaktionen im Liquor ist neuerdings durch die von R ö m e r und S c h l i p- k ö t e r gefundene Spirochaetenagglutination möglich geworden. Niemals jedoch zeigt sich eine positive Lues - reaktion im Liquor bei negativen Seroreaktionen. Auch fand T e u s c h eine positive Liquorreaktion nur bei ebenfalls positiven Globulinreaktionen, so daß eine WaR im Liquor nicht mehr notwendig ist, wenn dieser negative Eiweißreak- tionen (Pandy usw.) zeigt. P l a t o n und T e t z - n e r ziehen jedoch für die Prognose die positiven Liquor- ergebnisse nicht in Betracht, da sich diese, ebenso wie die Pleocytose, meist sehr schnell zurückbilden.

Bei bestehendem Verdacht auf Lues connata kommt auch den röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen an den langen Röhrenknochen - besonders, wenn sie in der Mehrzahl vor- kommen - große diagnostische Bedeutung zu. Allerdings müs- sen differentialdiagnostisch Knochenveränderungen, die im Verlauf anderer Krankheiten bzw. endogener und exogener Einflüsse auftreten, ausgeschlossen werden. O e h m e wies solche pseudoluischen Knochenveränderungen als Folge anti - luischer Behandlung während der Schwangerschaft nach, wobei er insbesondere den Einfluß von Wismut prüfte. Auch bei der Rötelnembryopathie, Listeriose, Toxoplasmose und mütterli - chem Diabetes sowie auch bei einer Schwangerschaftstoxikose können häufig Veränderungen in der Knochenentwicklung ge - funden werden, die sich röntgenologisch nicht von den bei der

Lues connata vorkommenden unterscheiden. Die von G r ä - v i n g h o f f, K l a f t e n und P r i e s e l als luische Schwachzeichen beschriebenen Veränderungen der Fußwurzelknochen, die als eine Periostitis anzusehen sind und röntgenologisch als Doppelkonturierung imponieren, wurden von den obengenannten Autoren als Zeichen einer Lues connata angesehen, während nach O e h m e solche Schwachzeichen auch durch Embryopathien nachgeahmt werden oder nach Behandlung einer Lues connata auftreten können. Sie allein geben keinen Anlaß zur Einleitung einer Therapie. Auch am Periost und an der Kortikalis können luische Knochenprozesse erkennbar sein. Oehme wies bei 55% der von ihm untersuchten Kinder eine Periostitis nach, etwa der Häufigkeit der Osteochondritis entsprechend. Röntgenologisch sind symmetrische Begleitschatten entlang der Kortikalis erkennbar. Nach F r ä n k e l gibt es zwei verschiedene Formen der Periostitis:

1.) die Frühperiostitis (als spezifische Früherkrankung bereits im 5.Schwangerschaftsmonat nachgewiesen), bei der sich Treponemen in der Kambiumschicht des Periosts finden, und
2.) die Spät- oder Heilungsperiostitis, die keine Treponemen aufweist.

Auch hier müssen nach Oehme differentialdiagnostisch andere Krankheiten und Störungen (Vitaminstoffwechselstörungen, Osteomyelitis, Traumen, Blut-, Haut- und andere Krankheiten), die zu einer Periostitis führen können, ausgeschlossen werden. Man denke auch an Projektionsfehler.Nicht

so häufig wie die Osteochondritis und Periostitis ist die Osteomyelitis, die auch schon beim Neugeborenen vorkommen kann. Es zeigen sich kleinere Zerstörungsherde metaphysennah in der Diaphyse, nach J o s e p h und L e e s e r hauptsächlich an Radius und Ulna. Differentialdiagnostisch ist an eine Osteomyelitis durch Eitererreger oder Tbc oder an eine Leukämie zu denken. Für die Diagnose der Lues connata bedeutsam ist das Wimberger-Symptom, bei dem sich eine kortikale Ausfransung am medialen proximalen Teil beider Schienbeine darstellt.

Auch wenn die Lues durch antenatale Therapie bereits ausgeheilt ist, sind die Knochenveränderungen noch eine ganze Zeit (bis zu etwa 4 Monaten) röntgenologisch nachweisbar. Vor Einleitung einer spezifischen Therapie aufgrund von positiven Röntgenbefunden allein sollte man also unspezifische Ossifikationsstörungen abtrennen, die als Folge von Einwirkungen vor oder nach der Geburt auftreten können. -

Die Symptome der Lues tarda, die nach der 2. Dentition auftritt, sind, ebenso wie die Zeichen der Säuglingslues und der Rezidivperiode, mit Papeln und Kondylomen nicht mehr so häufig wie früher. Von der heute überaus selten gewordenen Hutchinsonschen Trias (Keratitis parenchymatosa, Innenohrschwerhörigkeit und Hutchinsonsche Zähne) ist die Keratitis das häufigste Zeichen; sie ist eine für die angeborene Lues pathognomonische Erkrankung der Cornea und trat früher meist während der Pubertät auf, während ihr Beginn jetzt

bereits in das frühe Schulalter fällt. Es kann ferner bei Lues connata zur Gummenbildung an Haut und inneren Organen sowie zur Periostitis (Säbelscheidentibia) und Neurolues kommen, selten tritt eine Tabes dorsalis oder juvenile progressive Paralyse auf. Recht häufig zeigen positive Seroreaktionen eine latente Lues connata an, während andererseits auch negative Seroreaktionen im Latenzstadium der Lues connata gefunden werden. Die Kinder sind in ihrer geistigen Entwicklung oft zurückgeblieben.

Das Ergebnis der antiluischen Therapie der Lues tarda zeigt sich weniger im Rückgang der Seroreaktionen, die meist nur schwer beeinflußbar sind, als vielmehr in der Besserung des klinischen und röntgenologischen Befundes (Haut- und Knochenveränderungen). So sind bei Klein- und Schulkindern die Behandlungsergebnisse im Hinblick auf die Seroreaktionen unbefriedigend, doch zeigte keines der behandelten Kinder nach einer Nachbeobachtungszeit von wenigstens zwei Jahren klinische Zeichen für eine Aktivität der Lues. I n g r a h a m behandelte 1951 die Lues tarda mit 9 Mill.E.Penicillin bei einer fünfjährigen Beobachtungszeit, wobei die Seroreaktionen nur unwesentlich zurückgingen, aber die Haut- und Knochenveränderungen sich prompt normalisierten. E. M ü l l e r empfiehlt Neosalvarsan bei der Lues tarda der älteren Kinder wegen seiner sicheren Wirkung. O e h m e behandelt mit einer Penicillin-Vorkur und unmittelbarem Anschluß einer kombinierten Kur mit Arsen und Wismut; die Penicillin-Dosierung beträgt hierbei

400000 E/kg, insgesamt nicht mehr als 10 Mill.E.in 14-25 Tagen. Bei Haut- und Knochenveränderungen zeigt die Penicillin-Therapie gute Erfolge, doch die späte Neurolues wird durch Penicillin nicht stärker beeinflußt als durch die Metallsalz-Therapie. Besonders günstig sind die Ergebnisse durch Penicillin bei Spätfolgen der Lues connata (Tabes und Paralyse); bei einem 11- und einem 13jährigen Kind wurden mit Penicillin alle pathologischen Befunde im Liquor normalisiert (O e h m e).

Therapie der Syphilis bis jetzt.

Das früher vor der Entdeckung anderer Mittel ausschließlich benutzte Quecksilber hat heute nur nochhistorisches Interesse; es hat eine zu geringe therapeutische Breite und zu schwache Wirkung.Dagegen ist es in Verbindung mit anderen Mitteln von guter Wirkung.Wesentliche Entdeckungen für die Bekämpfung der Lues wurden erst nach der Jahrhundertwende gemacht. 1903 gelang R o u x und M e t s c h n i k o f f der Nachweis der Übertragbarkeit der Krankheit auf Tiere, wodurch zuerst experimentelle Untersuchungen möglich wurden. 1905 konnten Fritz S c h a u d i n n und E. H o f f m a n n den Erreger der Lues, die Spirochaeta pallida, einen Bindegewebsparasiten, mikroskopisch nachweisen. Zwei Jahre danach, 1907, hatte August von W a s s e r m a n n die Komplementbindungsreaktion entwickelt, die zum erstenmal eine serologische Diagnose durch den Nachweis von Lipoideiweißkörpern als Antigenen möglich machte.Bereits 1908 wurde von Paul E h r l i c h das Spirocid (eine Arsinsäureverbindung) darge -

stellt und Präparat 594 genannt. Kurz zuvor wurde das Atoxyl (p-Aminophenylarsinsäure) therapeutisch gegen die Syphilis versucht. Leider war der chemotherapeutische Index ungünstig. Bei Tierexperimenten zeigte sich das Spirocid wirksam gegen Lues, doch wollte es Ehrlich wegen der stark neurotropen und neurotoxischen Wirkung nicht für die Behandlung des Menschen benutzen.
Später stellte F o u r n e a u in Frankreich dieselbe Arsenverbindung noch einmal dar und nannte sie S t o - v a r s o l. Es war auch das Verdienst von E h r l i c h und H a t a, mit dem Dioxydiaminoarsenobenzolhydrochlorid ein Mittel entwickelt zu haben, das spezifisch gegen Spirochaeten wirkte; es kam 1910 unter dem Namen S a l - v a r s a n in den Handel (Präparat 606). Dieses Präparat hatte gegenüber den bisherigen Mitteln den Vorteil, einen schnellen Rückgang der Krankheitserscheinungen sowie der Infektiosität bei den ansteckenden Frühformen der Lues herbeizuführen.
S a c e r a c und L e v a d i t i wendeten seit 1921 Wismut, ein Schwermetall, mit Erfolg an. Es hat eine ähnliche Wirkung wie das Quecksilber, ist aber ungefährli - cher als dieses und wirkt schwächer. Vor der Penicillin-Ära bewährte sich die alternierende Behandlung mit Sal - varsan und Wismutpräparaten (Caspis oder basisches Wismutsalicylat = Bi.subsalicylicum) bei älteren Kindern.

Ein weiteres Verdienst von S a c e r a c und L e v a - d i t i war, daß sie in dem von Paul E h r l i c h entdeckten Spirocid, das eine organische Verbindung mit

5-wertigem Arsen darstellt, eine prophylaktische Wirkung gegen die Lues feststellten: das Spirocid bewährte sich ja dann auch bei der Behandlung der Lues connata der Säuglinge und hat hier mehr oder weniger alle früheren Behandlungsmethoden verdrängt.
1932 wurde das Arsenoxyd (Mapharsen) durch H a m i l - t o n in die Luesbehandlung eingeführt.
1928 entdeckte Albert F l e m i n g in London das Penicillin in einem mit Penicillium notatum verunreinigten Staphylokokkenstamm und erhielt dafür den Nobelpreis.
1939 fingen C h a i n und F l o r e y an, die Chemie des Penicillin-Gebietes zu bearbeiten und bereits 1941 konnte der erste Patient erfolgreich behandelt werden. Anfänglich wurden mit Penicillin Pneumonien und andere bakterielle Infektionen behandelt; mit dem Nachweis seiner Wirksamkeit gegen die Syphilis begann eine neue Ära der gesamten Lues-Therapie.
Im Jahre 1943 konnten zum erstenmal drei Amerikaner, M a h o n e y, A r n o l d und H a r r i s, das Penicillin erfolgreich bei der Behandlung der Lues der Erwachsenen anwenden.
1948 wurde das Depot- und 1955 das Oralpenicillin eingeführt.

Bei der Lues connata der Säuglinge bestehen vor allem dann gute Heilungsaussichten, wenn die Behandlung frühzeitig, d.h. möglichst vor der Vollendung des 3.Lebensmonats, beginnt. Gegenüber den früher angewandten Mitteln hat Penicillin den Vorteil, trotz einer stark bakteriostatischen und baktericiden Wirkung praktisch indifferent und ungiftig

zu sein. Es greift irgendwie in den Stoffwechsel der Bakterien ein, der zu ihrer Teilung nötig ist (es entstehen Riesenformen); daher hemmt es die Teilung der Bakterien, ähnlich der Verdrängung der für die Bakterien lebensnot - wendigen p-Aminobenzoesäure durch die Sulfonamide. Der Vorteil der Penicillinbehandlung zeigt sich u.a. darin, daß schon nach 8-36 Stunden keine Spirochaeten nachweisbar sind, sondern daß sie in dieser kurzen Zeit abgetötet werden (F a l k).

Mit dem Penicillin wurde die Letalität luischer Säuglinge und Frühgeborener erheblich gesenkt (7,5 %). Unter Spirocid wird die Sterblichkeit an visceraler Lues noch mit 8-14% und mehr angegeben. Ein wichtiger Vorteil ist die prompte Wirkung des Penicillins bei kurzfristiger Anwendung und seine relative Ungefährlichkeit. Während allergische Reaktionen beim Erwachsenen durch Penicillin häufiger auftreten und gefürchtet werden (10 %), kommen diese beim Säugling und beim Kleinkind nur in etwa 0,5-1% vor. Grundsätzlich ist man sich über den Wert der Penicillinbehandlung einig, aber die Frage, ob sie zu Dauerheilungen führt, konnte durch Nachuntersuchungen bei der Kürze der Erfah - rungszeit noch nicht geklärt werden.

Für Kinder, die nicht klinisch behandelt werden konnten, waren Quecksilber-(Hg.-)Kuren, ebenso wie laufende Behandlungen mit den verschiedenen Arsen- und Wismutpräparaten, vor der Penicillin-Ära angezeigt. Quecksilber war auch das Mittel der Wahl zur Intervallbehandlung, wenn bei einer Arsenkur Diarrhöen und Erbrechen auftraten und deswegen die

Kur unterbrochen werden mußte. Als alleiniges Medikament zeigt Hg. innerlich gegeben keine guten Erfolge und eine Hg.-Schmierkur lehnt E. M ü l l e r bei Säuglingen ganz ab, da die therapeutische Breite des Quecksilbers zu gering ist. Sublimatbäder sind wegen der Giftwirkung nicht zu empfehlen. Über die Erfolge der kombinierten Neosalvarsan-Wismut-(Hg.-)Behandlung berichtet E. M ü l l e r 1931, daß 96 % der frühzeitig behandelten Kinder nach der 1.Kur serologisch negativ wurden und sich nur selten in späteren Jahren wieder eine positive Wassermann'sche Reaktion zeigte; doch traten als Spätschäden Zurückbleiben in der geistigen Entwicklung auf, S c h u e r m a n n wies bei 42,5% geistige Defekte nach! (Die Einzeldosis beträgt beim Säugling 0,03-0,04 g Neo-Salvarsan pro kg/Körpergewicht(Kg), beim Erwachsenen nur 6-9 mg/kg Kg)).

In der Schwermetalltherapie spielte neben dem Quecksilber (Hg) Wismut (Bi.) eine Rolle, das auch noch manchmal zu Beginn der Penicillinbehandlung angewendet wird, um eine Herxheimersche Reaktion zu vermeiden. E. L a n g e r behandelte Kinder mit Erfolg mit Bisuspen Heyden.Ferner wurde bei an latenter oder manifester Neurolues erkrankten Kindern längere Zeit mit Erfolg eine Schwermetallbehandlung durchgeführt (M i t c h e l l - N e l s o n , I n g r a h a m). Auch N o e g g e r a t h hat bei der Behandlung der Neurolues mit Hg.und Bi.sowie auch mit Jod gute Erfahrungen gemacht. Wismut hat einen stärkeren Einfluß auf die Treponemen als Quecksilber; wie dieses wird es heute nur noch zu kombinierten Kuren angewendet.

Die Entdeckung des Salvarsans brachte nicht nur einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der Syphilis der Erwachsenen mit sich, sondern ließ auch die Säuglings - sterblichkeit erheblich zurückgehen. Die aus dem Salvarsan entwickelten Medikamente Neo-, Myo-, Solu- und Silbersalvarsan sind organische Verbindungen mit 3-wertigem Arsen, die sich vom Dioxydiaminoarsenobenzol herleiten und im Organismus wahrscheinlich in das noch wirksamere Aminooxyphenylarsenoxyd übergehen, das unter dem Namen "Mapharsen" im Handel ist und besonders in Amerika viel verwendet wird. Neosalvarsankuren in Verbindung mit Wismut führte E. H o f f m a n n erfolgreich durch. Sowohl bei der erworbenen Lues der Erwachsenen als auch bei der Lues tarda wird Neosalvarsan bevorzugt angewendet, aber immer in Verbindung mit anderen Mitteln. F a l k und K i r c h e r behandelten 1951 ältere Kinder erfolgreich mit Gesamtdosen bis zu 30 g/kg Kg Salvarsan und 4 g/kg Kg Bi.nach Penicillin-Einleitung.
Nebenwirkungen, die nach Salvarsan auftreten können,sind in leichteren Fällen Temperatursteigerungen, Exantheme, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfälle, in schweren Fällen Intoxikationserscheinungen, die sich als Dermatitis, akute gelbe Leberatrophie, schwere Blutschäden wie Agranulocytose und haemorrhagische Encephalitis zeigen; es werden mehrfach Todesfälle erwähnt (Lit. bei B e c k e r).

Das Spirocid (Stovarsol) erreicht zwar nicht die therapeutisch und prophylaktisch sichere und starke Wirkung wie das Neosalvarsan; doch ist es bei Säuglingen mit frischer

Lues connata auch in höheren Dosen relativ ungefährlich und sehr gut wirksam. Das Spirocid wird im allgemeinen sehr gut vertragen; es war vor Einführung des Penicellins wegen seiner guten antisyphilitischen und roborierenden Wirkung das am meisten angewandte Mittel zur Behandlung der Lues connata des Säuglings. Zudem kann es oral verabreicht werden. Nebenwirkungen wie Exantheme und Gastroenteritis sind meist nur vorübergehend und zwingen selten zu einer Unterbrechung oder zum völligen Abbruch der Kur. Als ernstere Nebenwirkungen des Spirocids können in seltenen Fällen Icterus, Nephrose, Dermatitis, Neuritis und Purpura cerebri auftreten; die letztere wird als Ausdruck einer Jarisch-Herxheimer'schen Reaktion aufgefaßt und endet letal.

Von E. M ü l l e r liegen wohl die ersten Daten über Behandlungserfolge bei angeborener Lues mit intensiven Kuren vor. Er behandelte 26 Kinder mit einer verstärkten Neo-Salvarsan/Kalomel-Kur, und zwar in Dosierungen von 0,04 g Neo-Salvarsan und 0,002 g Kalomel pro kg/Kg; die Dauer der Kur betrug 12 Wochen. Die Wassermann-Reaktion war nach der Behandlung und einer Beobachtungszeit von 1-5 Jahren bei allen 26 Kindern negativ. (s.Tabelle I,1)

23 Säuglinge wurden von M ü l l e r mit je einer einzigen Spirocid-Kur behandelt, und zwar über eine Dauer von 7 x 10 Tagen mit 4tägigen Pausen zwischen je 10 Tagen, in steigenden Dosen von Spirocid-Tabletten à 0,25 g von täglich 1/4 - 1/2 bis 3-4 Tabletten. Bei Abschluß der Behandlung und einer Nachbeobachtungszeit von 12/12 -

1 11/12 Jahren zeigten sämtliche Kinder negative Wassermann-Reaktionen.
Die Dosierung betrug insgesamt 40-60 g. (s.Tabelle I/2)

Seit der Einführung des Spirocids ging die Letalität der Säuglinge rasch bis auf 10-30% zurück. Über die Behandlung von connatal luischen Säuglingen berichtet S a r - r a z i n: Es wurden über 73 Säuglinge behandelt, 80 % davon in der Zeit von 1945-48. Klinische Zeichen waren hauptsächlich Coryza, Milz- und Leberschwellungen sowie papulöse Exantheme. Die Letalität der Säuglinge betrug 24,6 %; von 18 Kindern starben 7 an der Lues, 8 an schweren interkurrenten Erkrankungen, 1 an einer Spirocidschädigung, während die Todesursache in 2 Fällen ungeklärt blieb. Von 38 klinisch behandelten Kindern wurden 35 geheilt, bei den anderen blieben die Seroreaktionen unbe - einflußt. (s.Tabelle I,3)

Nach der Entdeckung des Penicillins wurde dieses häufig in Verbindung mit Spirocid oder anderen antiluischen Mitteln angewendet. B r e h m e zieht eine Penicillin - Spirocid-Behandlung der Salvarsan-Wismut- und alleinigen Penicillinbehandlung vor; doch zeigte sich bei Versagern nach einer Spirocid- oder Salvarsan-Wismut-Therapie die Penicillinbehandlung zur Erreichung der Seronegativität besonders wirksam, so daß auch hier die Überlegenheit der Penicillinmedikation gegenüber den alten Behandlungs - methoden erwiesen zu sein scheint. (s.Tabelle II,1)
B a l b a r e r machte sehr gute Erfahrungen mit einer kombinierten Penicillin-Salvarsan-Wismut-Behandlung nach

Autor	Anzahl d. untersucht. Kinder	Art der Behandlung	Dauer d. Behandlung	Serologische Reaktion vorher	Serologische Reaktion nachher	Klinische Befunde vorher	Klinische Befunde nachher	Nebenwirkungen	Nachbeobachtung	Exitus
) E.Müller	26 Säugl.	eine verstärkte Neo-S.-Kalomel-Kur 0,04g Neo+S u.0,002g Kal/kg	12 Wochen		WaR bei 26 neg.				1-5 Jahre	
) E.Müller	23 "	eine Spirocid-Kur insges.40-60g	7x10 Tage 4 Tage Pausen		WaR bei 23 neg.				2/12-1 11/12 Jahre	
) Sarrazin (1938-48)	73 Säugl. (davon 80% 1945-48)	Spirocid nach dem Schema von J.B.Mayer: 10 Tge.1/4 Tabl. 4 Tg.Pause 10 Tg.1/2 Tabl. 4 Tg.Pause nach 3.Turnus kontinuierlich bis 34,8 g in 90 Tagen	90 Tage 38 Kinder klinisch behandelt.	bei 14 Kindern geringe Eiweißvermehrung im Liquor	35 geheilt 3 unbeeinflußt	Coryza, Milz-u.Leberschwellung, Makulopapulöse Exantheme	35 geheilt	Durchfälle, Erbrechen, schwere gastrointestinale Erscheinungen 6 Dermatitiden		Letalität 24,6%, davon 7 an Lues, 8 schwere intestinale Erkrankung. 1 Spirocid-Schädigung, 2 ungeklärt, 1 Ikterus (Frühgeburt), 2 morbilliformes Exanthem.
) Ingraham, Platon, Hill, Goodwin, Wilkinson, Hansen Heymann. (1947)	250 Kind. (0-2 J.) 97 leichte, 153 schwere Form	Penicillin 40000 - 100000 E/kg im ganzen	7 - 14 Tage	Pleocytose i.L. 63,6% von 171 Fällen			73% geheilt 9,1% nicht geheilt 17,9% ungewiß 6 Rezidive	2x Keratitis parenchym.		Letalität 10,7%
) A r z t - Gumpesberger (1948-50)	18 Säugl. 13 Kleinkinder (1-6 J.)	150000 E. Penicillin 6 Sgl.nur Pen. Sonst komb.Kur vor oder nach Penicillin 0,1 Sulfarsphenamin und 95g 5%ges Bisubsalicylat je kg/Kgew.	10 Tage	Säugl.bei Pen.-Behandlg.nach 3 Mon.seronegativ. Nur 4 Kleinkinder seronegativ			100% geheilt Hauterscheinungen nach 10-14 Tg.bei Pen.zurückgegangenen Knochenveränderungen nicht schneller als bei komb. Kur.	JHR,menrfach beobachtet bei Pen.-Behandlung. Bei komb.Kur Dermatitiden, Leberschädig. Tox.Exanthem bei Proc.-Pen.	1-2 J.	
) P a u l (1950)	35 bis 1/2 J.)	Penicillin, 1-2 Kuren à 1500000 E kg/Kgew. in 1/4jährl. Abstand 2 Sicherheitskuren mit Neo-Salvarsan und Wismuth	9-15 Tage	32 Kinder seronegativ, spätestens 6 Mon. nach 1. Kur			32 Kinder klinisch geheilt.	Bei 1/3 d.Fälle JHR (Temperatursteigerungen).	16 Mon.	3 (2 Frühgeb.)

Autor	untersucht. Kinder	Behandlung	Behandlung	Reaktionen vorher	Reaktionen nachher	vorher	nachher	wirkungen	beobachtung	Exitus
1) Brehme (1951)	78 (davon 14 +)									
	64	Spirocid 15,0-17,0g Penicillin 4,0-12,0 Mega-E. Salvarsan-Wismuth, in übl.Dos. allein od. kombiniert.	stat., stat.-amb. od.nur amb.		57 geheilt		57 geheilt		bis 5 Jahre	14
	davon 39	Spirocid			23 geheilt		23 geheilt			
	7	anschl. Penicillin			7 geheilt		7 geheilt			
	3	anschl. Salv.-Bi.			3 geheilt		3 geheilt			
	2	anschl. Salv.-Bi. + Pen.			2 geheilt		2 geheilt			
	4	trotz hoh. Pen.-Gab.		unbeeinfl.						
2) Falk (1951)	37 Säugl. 0-6 Mon.)	Penicillin tgl. 20000 E. Ges. Dosis 280000 E/kg.	14 Tg.	+++ Spirochaeten nach 15 Std.nicht mehr nachweisbar. In 14 Tagen - 4 Mon. Seronegativität		Spez.Hauterscheinungen Skelettveränderungen. Rhinitis. Parrot'sche Pseudolähmg. Milz-u.Lebervergrößerung	Hauterscheing. nach 1 Woche abgeklungen, Rhinitis im 2. Monat, Parrot in 7 Tg. Osteomyelitis u.-chondritis nach 2, Periostitis nach 4 Mon. Milz-Leberschwellg.kaum oder nicht beeinflußt.	8 Kind.Hydrocephal.int. 1 JHR.	4 Mon., keine klin. un.serolog. Rückfälle	11 2 an Syphilis 9 an interkur Erkrankungen.

Autor	Anzahl d. untersucht. Kinder	Art der Behandlung	Dauer d. Behandlg.	Serologische Reaktionen vorher	Serologische Reaktionen nachher	Liquor vorher	Liquor nachher	Nebenwirkungen	Beobachtung	
Balbarer (1952)	14 Kind. 32 Kind. (2 Mon.-3 J.)	a)Penicillin 100-200000 E/kg, bis z. Ges.Dos.von 400-700000 E. b)anschl.8 komb. Kuren a)Penicillin 2-300000 E. bis Ges.Dos. 1,5 Mill.E. b)Komb.Kur. c)Penicillin d)4-5 komb. Kuren (Komb.Kur-Salvarsan-Bismogenol)		Manifeste luische Erscheing.an Haut u. Schleimhaut Interne Komplikat.	Spirochät. schwanden. Resorption d.papulös. Infiltrate. Spez.Rhinitis heilt nach 2.Pen.-kur.Osteochendritis klin.geheilt röntgenolog. erst später (2 Kind.). Patholog. Liquorveränderung normalisiert.Gew.-zunahme.			Endotoxische Reaktionen nach 1.Injektion. Diese (39-40° Temp.) klangen rasch ab. 2x Salvarsan-Dermatitis		4 Kind. gest. am Anfang d. Behandlung. 9 Kinder: 4 Pneumonie 1 Tox.Dyspepsie 1 Tbc.pulm 3 unbek.Urs.
Bos (1954	26 Säugl. 1 Kind v. 1 1/2 J.	1 einmalige Penicillin-Kur, 150000-200000 E/kg (6x2500 E, 6x5000 E, 6x7500 E usw.)		serolog. nach 1-18 Mon. neg.			Psychiatrisch o.B.		1-7 Mon.	5 (1Hyperpyrese bei höh.Dosierung, 2 Dysp. bei angegebener Dosierung, 2 ohne Zusammenhang m.d. Therapie
Oehme (1949-1956)	34 Säugl.	Penicillin Ges.Dos. 400000 E/kg	2 Wochen	100%Pos.	Nach 1 1/2 Mon. 26%ng. 3 Mon. 68" 4 Mon. 84 " 5 Mon. 90 " 6 Mon. 96%" 9 Mon. 100"				4 Jahre	
Oehme	26 L.tarda	Penicillin Ges.Dos. 400000 E/kg. Arsen:Ges.Dos. 2,0-3,5g Wismut:Ges.Dos. 0,24 - 0,6g	je Kur 6 Wochen	100% positiv	11 serong. 5 gebessert, unverändert 10 seropositiv	Gummen, Keratitisparenchym., Tabes, Paralyse	wesentlich gebessert " "	Salvarsan-dermatitis Wismutalbuminurie		

Tabelle IV

S p i r o c i d k u r n a c h E. M ü l l e r

I. Periode	II. Periode	III. Periode	IV Periode	V. Periode	VI. Periode	VII. Periode
1.u.2. Woche	3.u.4. Woche	5.u.6. Woche	7.u.8. Woche	9.u.10. Woche	11.u.12.Woche	13.u.14.Woche
a) ½ Tabl.	a) 1 Tabl.	a) 1½ Tabl.	a) 2 Tabl.	a) 3 Tabl.	a) 4 Tabl.	a) 4 Tabl.
b) 1 "	b) 1½-2 "	b) 2-3 "	b) 2-3 "	b) 4 "	b) 4 "	b) 4 "

Kurdauer: 94 Tage
Eine Periode umfaßt 10 Behandlungstage und anschließend 4 behandlungsfreie Tage.

Gesamtzahl an Tabl.: 160 - 220 à 0,25
Gesamtdosis an Spirocid: 40 - 60 g

a) Tagesdosis bei untergewichtigen und schwächlichen Kindern
b) Tagesdosis bei normalgewichtigen älteren Säuglingen

P e n i c i l l i n k u r

I. Kur		II. Kur
Penicillin Ges.Dos. 600 000 E/kg	Pause 14 Tage	Penicillin Ges.Dos. 600 000 E/kg
Dauer: 20 Tage		Dauer: 20 Tage

K o m b i n i e r t e S p i r o c i d - P e n i c i l l i n k u r

1/4	2x 1/4	3x 1/4	4x 1/4	2x ½	3x ½	4x ½	3x 1	3x 1	3x 1	3x 1	3x 1	3x 1	3x 1
Penicillin 600 000 E/kg					WaR u. L.P.		Penicillin 600 000 E/kg				WaR u. L.P.		Penicillin 600 000 E/kg

Kurdauer: 90 Tage
Gesamtdosis: 84 Tabl.à 0,25 g = 21 g
Das Spirocid wird in der gleichen Dosis je 3 Tage lang gegeben und 1 behandlungsfreier

drei verschiedenen Behandlungsschemen (von denen aber nur zwei angegeben sind); bei jedem kam es unter dem Einfluß der Penicillinmedikation zur Hebung des Allgemeinzustandes und zu Gewichtszunahmen, zu rascher Resorption der papulösen Infiltrate und zur Abheilung der spezifischen Rhinitis. Osteochondritis und pathologische Liquorbefunde gingen zurück und heilten schließlich aus. (s. Tabelle III,1)

Auch A r z t und G u m p e s b e r g e r behandelten von 1948-50 mit kombinierten Kuren von Sulpharsphenamin oder Myosalvarsan und Wismut, die an eine Penicillinkur angeschlossen wurden oder ihr vorausgingen. Die Ergebnisse zeigten bei Säuglingen einen 100%igen Erfolg; bei ihnen liegt der serologische Umschlag günstiger, je jünger der Säugling ist. Die Kontrollzeit betrug 1-2 Jahre. (s. Tabelle I,5)

Für eine reine Penicillinbehandlung haben sich viele moderne Autoren entschieden. Luische Haut- und Schleimhauterkrankungen verschwinden schnell, ebenso die visceralen Erscheinungen, die Seroreaktionen werden nach einigen Wochen negativ, die Skelettveränderungen bilden sich röntgenologisch nach 2-3 Monaten zurück. Bleibt die Wassermann'sche Reaktion auch zuweilen noch längere Zeit positiv, so zeigt doch der fallende Cardiolipintiter im Serum die Wirksamkeit der Penicillintherapie an. Auch eine psychiatrische Untersuchung im Anschluß an die Kontrollzeit (1-7 Jahre) ergab keine Zeichen für das Fortbestehen einer Lues (B o s und Mitarbeiter, s. Tabelle III,2).

W e b e r und S c h e r z e r bestätigen die guten Erfolge mit oraler Penicillinmedikation. Die Letalität war mit 7,5 % bedeutend niedriger als bei Spirocid. In der Nachbeobachtungszeit kam nur einmal ein Serorezidiv vor (Scherzer) bzw. nach maximal 3 1/2 Jahren (Weber).

O e h m e und D r e s s e l h u y s behandelten connatal luische Kinder mit zum Teil schweren Symptomen nach dem sogen. Leipziger Schema mit wäßriger Penicillinlösung. Oehme gibt eine Dosierung von insgesamt 400ooo E/kg über 15-20 Tage, bei Oral-Penicillin die doppelte Menge und bei Depotpenicillin mindestens 600ooo E. an. Er hat mit seiner einmaligen Behandlung sehr gute Ergebnisse erzielt und bei laufender Überwachung der seit 1949 bis 1956 mit Penicillin behandelten Säuglinge keinen Versager gefunden. D r e s s e l h u y s gab 14 Tage lang eine Gesamtdosis von 200ooo E/kg wäßriger Penicillin - lösung. Die Symptome gingen bald zurück, die Seroreaktionen wurden nach 6 Monaten negativ, der Liquor war nach einem Jahr normal. Es traten drei Todesfälle ein: 2 Säuglinge wurden schon in moribundem Zustand eingeliefert, bei dem dritten trat während der Behandlung Fieber, Icterus und eine Anaemie auf; die Autopsie konnte die Todesur - sache nicht aufklären. - Die Nachbeobachtung erstreckte sich über eine Zeit bis zu 4 1/2 Jahren.

I n g r a h a m jr., José de A r a n j o (Portugal) und S. S t a i n f e l d, E. M a l y (Tschechoslowakei) so - wie A. Y l p p ö (Finnland) berichten über besonders gute Erfahrungen mit Procainpenicillin in einem absorptionshin-

dernden Medium (Öl, Aluminium-Monostereat) bei Neugeborenen, wobei die Dosierungen sehr verschieden angegeben werden.

Besonders gut beeinflußt wurden die Erscheinungen der Keratitis parenchymatosa. Dagegen wurden durch Ingraham, Platon, Hill, Goodwin, Wilkinson, Hansen und Heyman (allerdings 1947, und bei einer Dosierung von im ganzen 40ooo-100ooo E/kg Penicillin) zweimal das Auftreten einer Keratitis parenchymatosa beobachtet (s.Tabelle I,4).

Von Paul liegen aus dem Jahre 1950 folgende Ergebnisse vor: Er behandelte 35 bis 1/2 Jahr alte Kinder mit 1-2 Penicillin-Kuren zu je 1 500ooo E über 9-15 Tage. In 1/4-jährlichem Abstand folgten 2 Sicherheitskuren mit Neo - Salvarsan und Wismut. Spätestens 6 Monate nach der ersten Kur waren 32 Kinder seronegativ und klinisch geheilt; jedoch zeigten sich bei 1/3 der Fälle Temperatursteigerungen im Sinne einer Jarisch-Herxheimer'schen Reaktion. Die Nach - beobachtung erstreckte sich über einen Zeitraum von 16 Monaten. Drei der Kinder starben, zwei davon waren Frühgeburten. (s.Tabelle I,6).

Falk behandelte 1951 37 Säuglinge im Alter von 0-6 Monaten mit täglich 20ooo E Penicillin bis zu einer Gesamtdosis von 2 800ooo E kg/Kg über 14 Tage. Die Spirochaeten, die vor der Behandlung stark positiv waren, ließen sich schon 15 Stunden nach Therapiebeginn nicht mehr nachweisen. Vor der Penicillin-Kur zeigten die Kinder spezifische Hauterscheinungen, Skelettveränderungen, Rhinitis, Milz- und

Lebervergrößerungen und Parrot'sche Pseudolähmung. Die Hauterscheinungen waren nach 1 Woche abgeklungen, die Rhinitis nach 2 Monaten, die Pseudoparalyse in 7 Tagen, die Osteochondritis und -myelitis nach 2 Monaten und die Periostitis nach 4 Monaten nicht mehr nachweisbar. Dagegen waren die Milz- und Lebervergrößerungen kaum oder nicht beeinflußbar. 8 der Kinder zeigten als Nebenwirkung einen Hydrocephalus internus, eines eine Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion. Nach 4 Monaten Nachbeobachtung konnten keine klinischen und serologischen Rückfälle festgestellt werden. 11 der Kinder starben, davon 2 an ihrer Lues, 9 an interkurrenten Erkrankungen (s.Tabelle II,2).

Bei Neurolues erzielten unabhängig voneinander G i l j a (1950) und I n g r a h a m mit alleiniger Penicillintherapie normale oder fast normale Liquorreaktionen. Dagegen empfehlen M i t c h e l l und N e l s o n, ebenso I n g r a h a m jr., bei asymptomatischer oder manifester Neurosyphilis eine Schwermetallbehandlung auf längere Zeit, oder aber sehr große Penicillinmengen in Kombination mit einer Fiebertherapie.

Ole E n k v i s t behandelte 1950 drei Fälle von Neurolues mit einer Kombination von Penicillin mit Wismut und Arsenobenzol und erreichte damit vollkommene Liquornegativität. Die Lumbalpunktionen sollten unbedingt solange wiederholt werden, bis der Liquor saniert ist. E.L a n g e r (Hautklinik der Freien Universität-Berlin) gab 1,5-3 Mill. E. Penicillin in 18-20 Tagen und schloß nach wenigen Tagen Pause eine Kur mit 40 g Spirocid und 0,8-1,0 g

Wismut an. Besteht die Möglichkeit einer antenatalen Behandlung, so empfiehlt er eine Gesamtdosis von 5 Mill.E. Penicillin, zumal nach Kilian der Blutspiegel des Feten nur 40-50 % desjenigen der Mutter beträgt. Als Neben - erscheinung während der Penicillinbehandlung wird von R o t t e r und W a g n e r über eine tödliche Purpura cerebri bei einem Säugling berichtet; die Veränderungen im Gehirn entsprachen histologisch den Salvarsanschäden des Zentralnervensystems. Verfasser faßt den pathologisch-anatomischen Befund als Ausdruck einer Jarisch - Herxheimer'schen Reaktion auf.
Der Erfolg der neueren Behandlungsmethoden zeigt sich vor allem im Rückgang der Säuglingsletalität: während sie vor der Salvarsan-Ära 80-90 % betrug, senkte sie sich bei der Spirocidbehandlung auf 10-30 % und ging bei Penicillin- bzw. kombinierter Medikation auf 7-10 % zurück.

Problemstellung der Arbeit.

Wenn auch die Zahl der an Lues connata erkrankten Kinder nach einem steilen Anstieg in den Kriegs- und ersten Nachkriegsjahren in Deutschland wieder sehr zurückgegangen ist, so ist doch die Erkrankung keineswegs ausgestorben und mit der Möglichkeit des Wiederauftretens muß man vor allem in Groß- und Hafenstädten rechnen. - Es liegt daher die Frage einer zeitgemäßen Behandlung der Lues connata sowie einer Präventivbehandlung der Säuglinge und einer ausreichenden antenatalen Propylaxe nahe. In dieser Arbeit soll nun nachgeprüft und diskutiert werden, ob das Penicillin in der Behandlung der Lues connata zu bevorzugen ist oder ob

eine Kombination mit anderen antiluischen Mitteln, ins - besondere Spirocid, zu besseren Ergebnissen führt. Auch die Art der Applikation (per os oder i.m.) und die Do - sierung (100ooo bis 600ooo E pro kg/Kg) bei Säuglingen werden von den einzelnen Autoren sehr unterschiedlich angegeben (s.Tabellen). Welches sind die Nebenwirkungen der Penicillinbehandlung und führt sie auch zu Dauer - heilungen? Welches ist die beste Prophylaxe für eine Lues connata? Eine Behandlung der Mutter vor oder während der Gravidität oder eine postnatale Behandlung des erschei - nungsfreien Kindes? Wann ist eine Mutter ausreichend be- handelt, und soll jedes erscheinungsfreie Kind einer luischen Mutter einer Präventivkur unterzogen werden?

Eigene Untersuchungen.

Methodik.

Bezüglich des Aufnahmebefundes haben wir uns an die Krankengeschichten gehalten, während wir hinsichtlich der Nachuntersuchungen folgendes Schema gewählt haben:

Kopfumfang	Bauchorgane
Brustumfang	Bruchpforten
Haut	Geschlechtsorgane
Muskulatur	Augen
Skelettsystem	Ohren
Rachen, Mund, Nase	Zentralnervensystem
Lymphdrüsen	Serodiagnostik
Herz	Liquordiagnostik
Lunge	

Häufig besteht bei Kindern mit einer Lues connata ein Hydrocephalus lueticus chronicus oder auch ein Mikrocephalus. Am Skelett fahndeten wir nach Deformierungen, die auf eine Periostitis spezifica hinweisen könnten. Das Gebiß wurde auf Hutchinson'sche Zähne, der Rachen auf eventuelle Schleimhautpapeln besonders betrachtet. Eine Sattelnase könnte wiederum auf eine durchgemachte spez. Periostitis hinweisen, während Narben an den Lippen durchgemachte Hautinfiltrationen zeitlebens anzeigen. Die Lymphknoten sind meist etwas vergrößert und multipel tastbar (Polymikroadenie). An Herz und Lungen war kein pathologischer Befund bei der Nachuntersuchung zu erwarten,da eine Pneumonia alba nur bei ganz jungen Säuglingen vorkommt.Eventuell kommen Gummen in der Lunge in Frage. Leber und Milz

wurden auf Vergrößerungen hin untersucht; hin und wieder kommt eine Cirrhosis hepatis nach durchgemachter luischer Hepatitis oder multiple Gummen in der Leber zur Beobachtung. An den Genitalorganen kommen Condylomata lata vor, die für die Rezidivperiode typisch sind. Allerdings werden sie heutzutage kaum mehr beobachtet.

Während an den Augen eine spezifische Chorioiditis und Chorioretinitis mit dem charakteristischen Pfeffer- und Salzfundus nur ophthalmologisch erkennbar ist, bietet eine Keratitis parenchymatosa (mit bloßem Auge erkennbar) anamnestisch und diagnostisch keine besonderen Schwierigkeiten.

Während eine Innenohrschwerhörigkeit kaum zu übersehen ist, muß man besondere Aufmerksamkeit den Untersuchungen des Zentralnervensystems widmen, da dieses besonders häufig miterkrankt. Spasmen, Paresen (häufig war ein Strabismus als Ausdruck einer Augenmuskellähmung zu beobachten), Intelligenzdefekte, psychische Veränderungen und Liquorveränderungen können auf eine stattgehabte oder floride luische Erkrankung des Zentralnervensystems hinweisen, wobei zwischen Hirnlues, progressiver Paralyse und Tabes dorsalis zu unterscheiden ist. Reflexanomalien (gesteigert oder erloschen), Pyramidenzeichen, Veränderungen der Form der Pupille sowie absolute oder reflektorische Pupillenstarre sind diagnostisch von besonderer Wichtigkeit.

Ergebnisse.

Von 1945-1955 kamen insgesamt 138 Kinder im Alter von einem Tag bis zu neun Jahren wegen Lues connata und Lues tarda zur Aufnahme. Darunter befanden sich auch 44 Kinder, die zur Luessicherheitskur eingewiesen worden waren. Bei ihnen fanden sich weder klinische noch serologische oder röntgenologische Zeichen für eine Lues connata. Bei 84 Kindern handelte es sich um eine manifeste Lues connata, bei 10 um eine Lues tarda. Die Altersgruppen sind aus folgender Tabelle zu entnehmen:

Alter	L.c.	Sicherheits-kur	L. tarda
Neugeb.	31	29	
1. Trimenon	45	13	
2. Trimenon	5	2	
3. Trimenon	2		
4. Trimenon	1		
1-6 Jahre (Kleinkinder)			4
über 6 Jahre (Schulkinder)			6
	84	44	10 = 138

An Hand der Krankengeschichten konnten wir bei den an Lues connata erkrankten Kindern folgende Befunde feststellen:

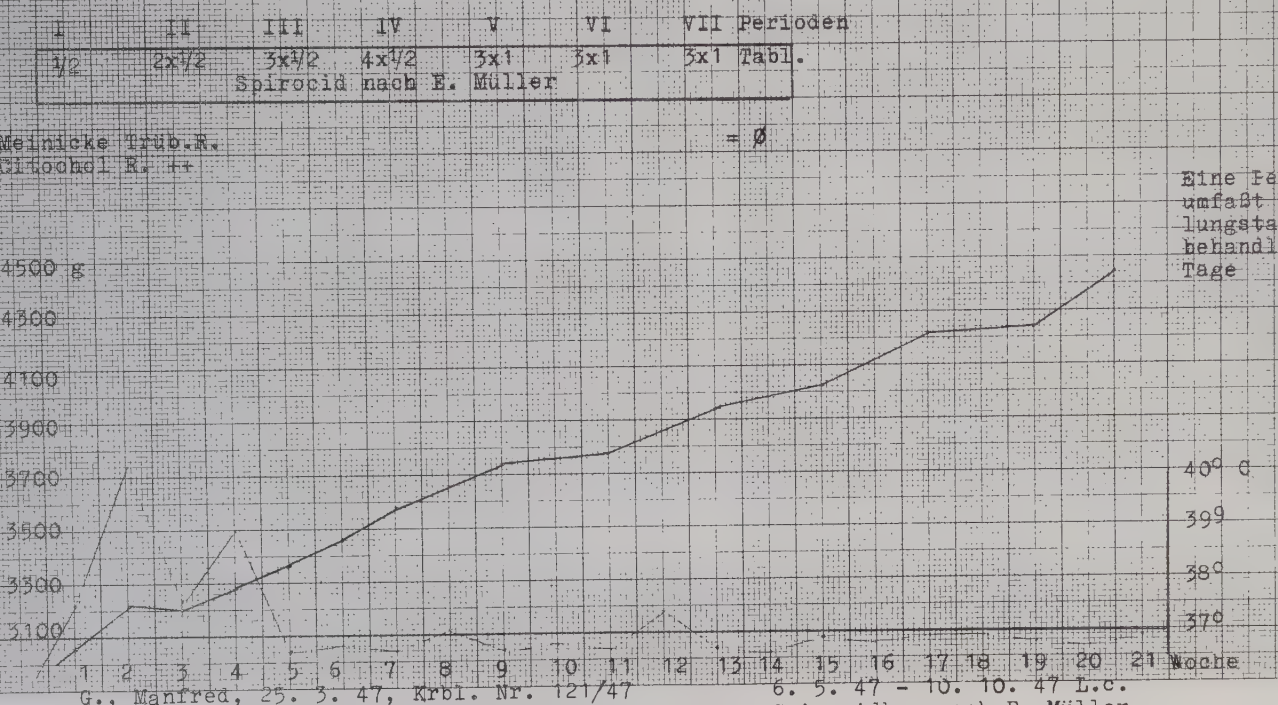
Lebertumor	55,1 %
Milztumor	55,1 %
Coryza	23,2 %
Anaemie/unt. 11,2 g%	24,1 %
Leukozytose über 10000/cmm	55,1 %
Meningitis luica	47,0 %
Blutiger Schnupfen	13,8 %
Rhagaden	14,6 %
Pemphigus	18,2 %
Diffuses Syphilid	6,5 %
Makulopapulöses Syphilid	16,7 %
Parrotsche Pseudoparalyse	10,2 %
Patholog. Urinbefunde	10,9 %
Periostitis	21,1 %
Osteochondritis	20,4 %
Osteomyelitis	2,9 %
Grävinghoffsche Schwachzeichen	13,8 %
Pos. Liquorbefunde	55,0 %
Pos. Seroreaktionen	37,9 %
Pneumonia alba	2,1 %
BSG erhöht	2,9 %

Unser Ergebnis der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) mit 2,9 % ist jedoch nicht verwertbar, da nur bei einem kleinen Teil der Säuglinge eine BSG gemacht wurde.

Bei den 10 an Lues tarda erkrankten Kindern wurden folgende Befunde erhoben:

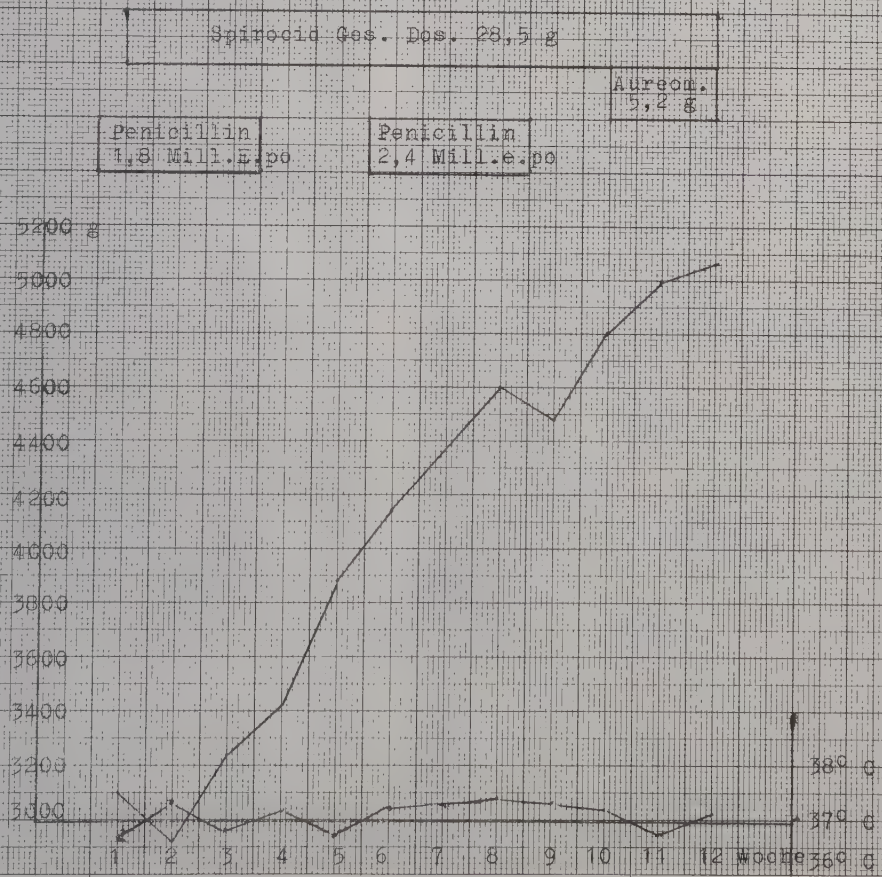
Keratitis parenchymatosa	3 Kinder
Hutchinsonsche Zähne	1 Kind
Pos.Seroreaktionen	7 Kinder
Pos.Liquorreaktionen	1 Kind
Lebercirrhose	4 Kinder
Milztumor	2 Kinder
Spastische Diplegie	1 Kind
Intelligenzdefekt	3 Kinder
Chorioretinitis	2 Kinder
Iridocyclitis	2 Kinder
Hydrocephalus luet.chronicus	1 Kind
BSG üb.10/20	2 Kinder
Leukocytose	2 Kinder
Periostitis	1 Kind
Olympierstirn	2 Kinder
Vermehrte Impressiones	2 Kinder

Eine antiluische Behandlung wurde bei 126 Kindern durchgeführt, und zwar haben wir die Säuglinge mit drei verschiedenen Methoden behandelt; die Art der durchgeführten Behandlung ist aus der Tabelle IV ersichtlich.

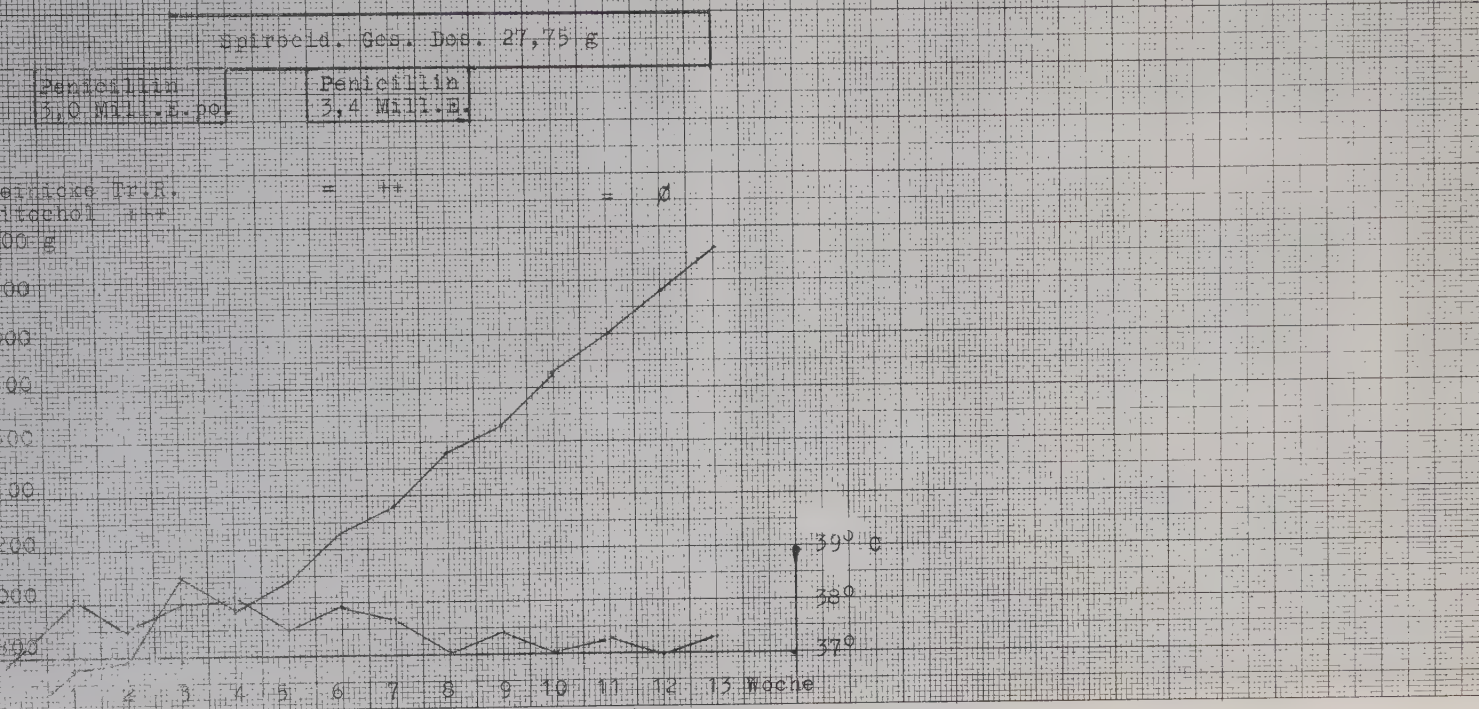


G., Manfred, 25. 3. 47, Krbl. Nr. 121/47

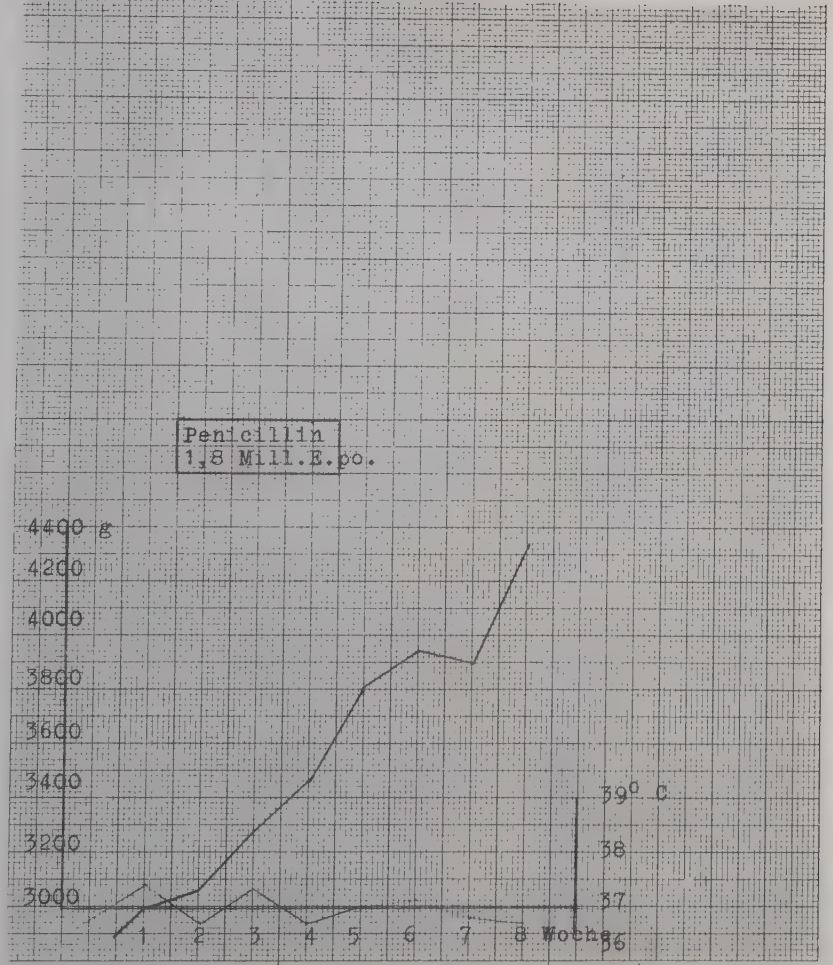
6. 5. 47 - 10. 10. 47 L.c.
Spirocidkur nach E. Müller



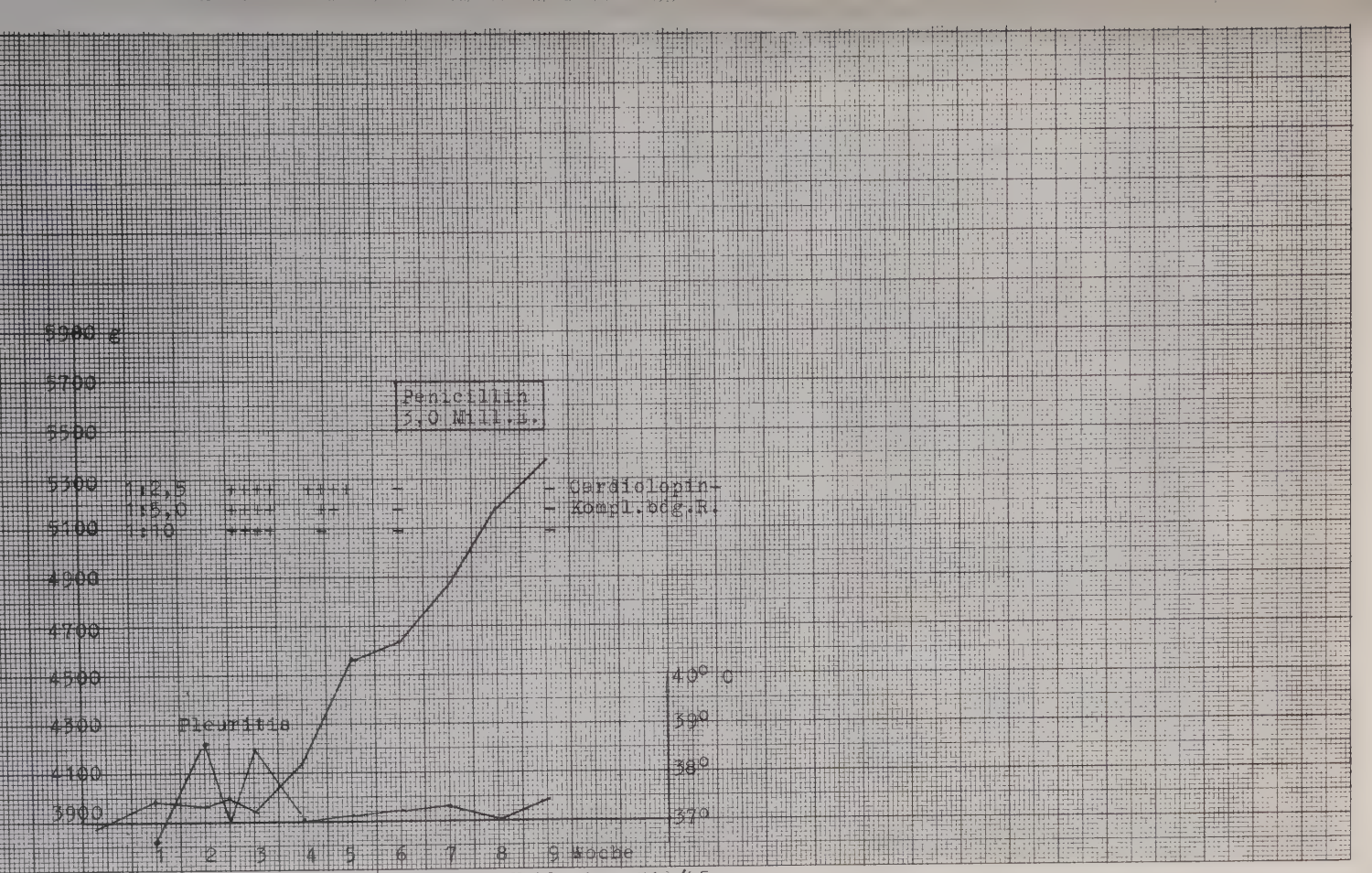
C., Corinna, geb. 16. 11. 52 Krbl. Nr. 1132/52 Penicillin-Spirocidkur



F., Elke, geb. 21. 4. 54, Krbl. Nr. 484/54
27. 7. - 27. 10. 54 L.c.



B., Wolfgang, geb. 24.12.54, Krbl.Nr. 1103/54



Sch., Manfred, geb. 18.4.55 Krbl. Nr. 218/55
Luespraeventivkur nach Titerrückgang

Abb. V

Die erste Gruppe (18 Kinder mit Lues connata und ein Kind mit einer Sicherheitskur (S.K.) erhielt Spirocid nach dem Müllerschen Schema. (Beispiel Abb.I).

Die zweite Gruppe (31 Säuglinge mit Lues connata und 19 Kinder mit Sicherheitskuren) erhielt eine Kombination von Penicillin und Spirocid (Beispiel Abb.II u.III).

Die dritte Gruppe (23 Kinder mit Lues connata und 24 Kinder mit Sicherheitskuren) erhielt Penicillin (per os oder i.m.) in einer Gesamtmenge von 600ooo E/kg Kg auf 14 bis 20 Tage verteilt. (Beispiel Abb.IV u.V). Es wurde zur Vermeidung einer Herxheimerschen Reaktion, die bei Kindern in schlechtem Allgemeinzustand besonders gefürchtet ist,mit einer einschleichenden Dosierung von 50ooo E begonnen und die nächsten drei Tage gesteigert, bis die tägliche Dosis erreicht war, z.B. bei einem Körpergewicht des Kindes von 4000 g (600ooo E/kg Kg):

1.Tag	50ooo E	(wurden nicht angerechnet)
2.Tag	100ooo E	
3.Tag	150ooo E	
4.bis 14.Tag	200ooo E.	

In der Regel führten wir 1-2 Penicillinkuren durch, bei besonders schweren Infektionen wiederholten wir diese jedoch noch einmal nach einer Pause von 14 Tagen:

Zahl der Kuren	Zahl d.Kinder mit L.c. u. L.tarda
1	8
2	18
3	4

Das Penicillin wurde im 1. Lebensjahr im allgemeinen per os verabreicht, da durch die geringe Salzsäureproduktion des Magensaftes und das Fehlen der die Penicillinase produzierenden Darmbakterien (Coli u.a.) in diesem Alter mit keinem Wirkungsverlust des Penicillins zu rechnen ist. Aureomycin wurde bei sonst nicht beeinflußbaren Liquorbefunden gegeben. Von den an Lues tarda erkrankten Kindern erhielten 2 Neosalvarsan und Wismut (Bi), eines Neosalvarsan + Bi + Penicillin + Spirocid, eines Penicillin + Aureomycin, die übrigen Kinder erhielten Penicillin-Injektionen (1-2 Kuren; Gesamtdosis 5-14 Mill.E. Depot-Penicillin je nach Alter).

	Behandlungsart	Anzahl der Kinder	
L.c.	I. Spirocid	18	
	Ia. NeoS-Bi	3	(L.tarda)
	II. Spirocid-Penicillin	31	
	III. Penicillin	23	
	IIIa. Penicillin	7	(L.tarda)
		82	

	Behandlungsart	Anzahl der Kinder	
S.K.	I. Spirocid	1	
	II. Spirocid-Penicillin	19	
	III. Penicillin	24	
		44	/126 behand. Kinder
		12	unbehand. Kinder
		138	

Zwölf von den 138 Kindern blieben unbehandelt. Die Zahl der Todesfälle betrug 23 (=16%). Davon sind allein 10 auf Grund einer schweren Lues der Visceralorgane vor Beginn einer Behandlung gestorben, während 13 trotz einer antiluischen Therapie ad exitum kamen, davon 9 in den ersten (1-6) Tagen nach Therapiebeginn. Von diesen 13 Kindern wurden 6 mit Spirocid, 4 mit Penicillin und Spirocid und 3 mit Penicillin behandelt.

Die Todesfälle verteilen sich wie folgt: 1945 = 5,1946 = 4, 1947 = 4, 1948 = 2, 1949 = 5. Danach traten Todesfälle nur 1952 (1) und 1953 (2) auf.

Da bei einem Teil der Kinder ein Sektionsbericht fehlt, kann die Todesursache in diesen Fällen nur auf Grund der klinisch-serologischen Befunde angegeben werden. Von den mit Spirocid behandelten, ad exitum gekommenen 6 Kindern starben vier 1-6 Tage nach Therapiebeginn, ein mit Penicillin behandeltes am Tage der 1.Penicillingabe - dieses Kind kam jedoch schon in moribundem Zustand zur Aufnahme(Dyspnoe, Dyspepsie, Milztumor, Feuersteinleber). Im ganzen starben von den 23 Kindern acht an spezifischen Symptomen der Lues connata (Pneumonia alba, Milztumor, Feuersteinleber). Bei den übrigen 14 Kindern wurde die Todesursache mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, allgemeiner Dystrophie, Atmungs- und Kreislaufkollaps, Dyspepsie, Dyspnoe und Herzversagen oder Neugeborenenasphyxie angegeben. Ein Kind starb nach einer Penicillinpräventivkur an einer generalisierten Soormykose.

Unter den an Lues connata erkrankten Kindern befanden sich 32 Neugeborene, 44 im 1. Trimenon, 5 im 2., 2 im 3. und 1 im 4. Trimenon.
Unter den zur Sicherheitskur eingelieferten Kindern befanden sich 28 Neugeborene, 14 im ersten und 2 im zweiten Trimenon. Vier Kleinkinder und sechs Schulkinder mit Lues tarda kamen zur Aufnahme.
Von den 126 behandelten Kindern waren 88 zunächst klinisch, röntgenologisch und serologisch geheilt. 13 starben während einer spezifischen Therapie, bei 13 Kindern - davon 9 über 1 Jahr alten - waren die Seroreaktionen oder Organmanifestationen bei der Entlassung nicht wesentlich gebessert, jedoch ist nach verschiedenen Autoren auch bei älteren Kindern mit einem Negativwerden der Luesreaktionen noch längere Zeit nach Beendigung der Therapie zu rechnen. 4 Kinder (2 mit Penicillin-, 1 mit kombinierter und 1 mit Spirocidbehandlung) waren bei der Entlassung noch seropositiv. Das mit Spirocid behandelte Kind konnte nachuntersucht werden (10 Jahre alt) und war serologisch, körperlich und geistig ohne Besonderheiten. Das Kind hatte nur 4 Spirocidperioden erhalten und war vorzeitig entlassen worden!
Acht von den in der Neugeborenenzeit oder im 1.Trimenon zur Behandlung gekommenen Kindern waren klinisch geheilt,jedoch bestanden noch Knochenveränderungen im Sinne einer Osteochondritis oder Periostitis, deren Rückbildung erfahrungsgemäß auch längere Zeit in Anspruch nimmt. Unter den 33 zur Nachuntersuchung gekommenen Kindern befanden sich 21, die

eine manifeste Lues connata durchgemacht hatten, 1 hatte eine Lues tarda, während 11 zur Sicherheitskur eingewiesen waren. Die nachuntersuchten Kinder waren 3-12 Jahre alt.

Von den an einer Lues connata erkrankten und nachuntersuchten Kindern wurden 9 mit Penicillin, 3 mit Spirocid und 9 mit einer kombinierten Penicillin-Spirocid-Kur behandelt. Von den 11 Kindern, die eine Prophylaxe erhielten, bekamen 8 Penicillin und 3 eine kombinierte Penicillin-Spirocid-Behandlung. Das Kind mit einer Lues tarda (Periostitis) erhielt Depot-Penicillin (9,4 Mill.E.) Wir suchten nach klinischen, serologischen oder röntgenologischen Zeichen für eine noch bestehende Lues und konnten feststellen, daß sämtliche 2-12 Jahre nach Klinikaufenthalt nachuntersuchten Kinder klinisch und serologisch geheilt waren, jedoch konnte bei 6 an manifester Lues erkrankten Kindern eine Debilität bzw. Imbezillität festgestellt werden, ein Kind hatte Hutchinsonsche Zähne; von diesen 6 Kindern waren 3 mit Penicillin, 2 mit Spirocid und 1 mit Penicillin + Spirocid + Aureomycin (wegen positiven Liquorbefundes) behandelt worden.

Das Kind mit einer Imbezillität zeigte außer Narben nach Lippenrhagaden einen Strabismus convergens und einen Mikrocephalus. Es erhielt 1948 erstmalig Penicillin in einer Dosierung von 400000 E/kg Kg.

Von den 10 wegen Lues tarda zur Aufnahme gekommenen Kindern waren 9 bei der Entlassung nicht gebessert, während

ein Kind mit Lues tarda seropositiva nach 2 Penicillin - kuren von je 5 Mill. E. bei 14tägiger Dauer und 4wöchigem Abstand serologisch saniert werden konnte. Ein Junge mit einer Periostitis spezifica war bei der Entlassung zwar noch unverändert nach der Penicillinbehandlung, bei der Nachuntersuchung nach 4 Jahren jedoch geheilt.

Ein Kind (Hans K., Krbl. Nr.267/47), der 1947/48 mit 7 Jahren wegen einer Lues tarda bei uns lag und mit Neo-Salvarsan, Wismut, Spirocid und Penicillin unserer Ansicht nach ausreichend antiluisch behandelt worden war, wurde zwar als geheilt, d.h. seronegativ und symptomfrei, aus der Klinik entlassen, jedoch stellte sich ein Jahr später eine Keratitis parenchymatosa ein.

Diskussion der Ergebnisse:

Als Ergebnis unserer Nachuntersuchungen an 33 Kindern (2-12 Jahre nach Beendigung der Therapie) konnten wir feststellen, daß die Erfolge der Penicillinbehandlung von Erkrankten mit manifester Lues connata bei frühzeitiger Anwendung und ausreichender Dosierung nicht schlechter sind als die Ergebnisse der früher üblichen Spirocid - behandlung. Der Vorteil der Penicillinbehandlung liegt gegenüber den Arsenpräparaten in ihrer Ungefährlichkeit auch in höheren Dosen (J o p p i c h beobachtete nur einmal eine Penicillin-Neuritis), der guten Verträglichkeit, kurzen Anwendungsdauer (Penicillin 14 Tage, dagegen Spirocid 94 Tage!) mit schnellem Rückgang der klinischen Er - scheinungen und der Infektiosität für die Umgebung. Auch die Seroreaktionen normalisierten sich - wenn die Behandlung im ersten Trimenon begann - schneller unter der Penicillin- (1 1/2-3 Mon.) als unter der Spirocidbehandlung (4-5 Monate). Resistenzerscheinungen der Spirochaeten sind bisher nicht beobachtet worden. Darüber hinaus bewirkt es als Antibiotikum eine Reduzierung gewisser Sekundärinfektionen wie z.B. der früher so oft beobachteten Nasen - diphtherie und der Pneumonie. Es erfüllt somit alle Voraussetzungen, die von einer optimalen Therapie zu fordern sind. Wenn auch die Verträglichkeit des Spirocids im Säuglingsalter sehr gut ist (Besserung der Anaemie und Gewichtszunahme), so wird doch die Sterblichkeit an visceraler Lues unter der Spirocidtherapie noch mit 14% angegeben (Penicillin 7,5%), wobei zum Teil Infektionen der resistenzschwa -

chen Kinder wie Nasendiphtherie, Infekte der oberen Luft - wege, Pneumonien usw., durch lange Liegezeiten der Kinder mitbedingt, eine Rolle spielen, zum Teil aber auch Nebenwirkungen durch das Spirocid selbst, wie Schädigung der großen parenchymatösen Organe (Leber, Niere, Zentralnervensystem), Dermatitis, Neuritis und vor allem gehäufte Gastroenteritis beschrieben worden sind. Hierbei muß man bedenken, daß das Spirocid als Arsenabkömmling (Spirocid enthält 27,3% reines metall.Arsen!) durch Blockierung der SH-Gruppen (Cystein, Glutathion und Methionin) nicht nur die Treponemen, sondern auch die Oxydationsfermente aller Körperzellen schädigt, so daß schwere Störungen im intermediären Stoffwechsel vorkommen können, wenn keine Gewöhnung eintritt. So ist wahrscheinlich die "gute" Gewichtszunahme bei Spirocid durch verminderte Oxydation bedingt. Es ist auch daran zu denken, daß gewisse neoplastische Erkrankungen durch eben diese Stoffwechselstörungen der Zellen in späteren Jahren entstehen können.

Positive Liquorbefunde als Ausdruck einer Lues connata konnten bei 76 Kindern festgestellt werden. Am häufigsten fanden wir Eiweiß-Vermehrungen (41 Kinder); es folgten Zellzahlerhöhungen (27 Kinder) und zuletzt positive Seroreaktionen im Liquor (8 Kinder). Einen Einfluß der Penicillinbehandlung auf die Zellzahl und Eiweißvermehrung konnten wir nicht feststellen. Das mag aber an der Kürze der Beob - achtungszeit liegen. Nach Einführung des Chlortetracyclins sahen wir regelmäßig eine Normalisierung von Zellzahl und Liquoreiweiß. Wir behandelten 8 Kinder wegen Eiweißvermeh-

rung im Liquor, Pleocytose und ein Kind wegen einer Penicillinallergie in Form von Dyspnoe und Kollapserscheinungen mit Aureomycin (=Chlortetracyclin).
Die Keratitis parenchymatosa ließ sich durch Kombination von Penicillin mit Lokalbehandlung (Cortison) meist günstig beeinflussen. Die alleinige Penicillinbehandlung bei der Lues tarda scheint im Hinblick auf Sanierung der Seroreaktionen nicht ausreichend zu sein (allerdings ist die Zahl der Kinder, die wegen Lues tarda aufgenommen wurden, zu gering, um bindende Schlüsse daraus ziehen zu wollen; nur ein Kind kam zur Nachuntersuchung). Jedoch ist nach O e h m e einer Kombination von Penicillin mit den seit langem erprobten NeoS-Bi-Kuren der Vorzug zu geben, und zwar erhalten Klein- und Schulkinder im Anschluß an die Penicillinkur kombinierte Kuren, bestehend aus 2,0-3,5g Arsen als Gesamtdosis (Einzeldosis 0,15-0,4 g) und 10%igen Wismutinjektionen mit einer Gesamtdosis von 0,24-0,6 g (Einzeldosis 0,2-0,5 ccm). Die Kurdauer beträgt 6 Wochen, die Kurpause 4-6 Wochen.

An Nebenwirkungen beobachteten wir bei der Spirocidbehandlung viermal eine Jarisch-Herxheimersche Reaktion, dreimal eine Albuminurie und Haematurie, zweimal generalisierte Oedeme, während wir bei der Penicillinbehandlung zehnmal eine Jarisch-Herxheimersche Reaktion und zweimal eine Penicillinüberempfindlichkeit in Form von Exanthemen und Collapserscheinungen registrierten. Die Jarisch-Herxheimersche Reaktion verlief ausnahmslos leicht, allerdings gaben wir zu Beginn geringe Penicillindosen. Die Zahl der Sekundärinfektionen und banalen Infekte konnte durch Penicillin

nicht vermindert werden (17 Kinder), dies ist wahrscheinlich durch eine Erregerresistenz (Klinikmilieu) bzw. durch auf Penicillin primär schlecht ansprechende Keime bedingt, wie Staphylococcus aureus haemolyticus und Colibakterien, ebenso werden Viren und Pilze nicht beeinflußt. So beobachteten wir ein gehäuftes Auftreten von Otitiden unter Penicillin (14 Kinder). In einigen Fällen wurden bakteriologische Untersuchungen angestellt und dabei Bact.proteus, Bact.pyocyaneus oder Staphylo - kokken gefunden. Es kam ebenfalls häufig zu Pyodermien, Infekten der oberen Luftwege und Pneumonien. In einem Fall kam es z.B. zu einer abscedierenden Pneumonie durch Staph.aureus, die mit Breitspektrumantibioticis erfolgreich behandelt werden konnte. Ein Kind, das wegen einer Lues connata Penicillin erhielt, erkrankte an einem Hirnabzeß und starb. Ein anderes Kind erkrankte während der Penicillintherapie an einer Staphylokokkensepsis und starb ebenfalls. Soorpilze konnten in Mundhöhle, Stuhl und Urin häufig nachgewiesen werden. Eine Soormykose der Mund - schleimhaut konnten wir unter der Penicillinbehandlung siebzehnmal beobachten. Ein Kind, (Horst P., Journ.-Nr. 931/52, geb.29.9.52), das zu einer Luespräventivkur eingewiesen worden war, erkrankte im Verlaufe der Penicillin - Spirocidkur an einer generalisierten Soormykose mit Auf - treten von hochgradigen Oedemen und cerebralen Symptomen in Form von spastischen Zeichen, Athetosen und Intelli - genzdefekten und starb im Alter von 13 Monaten an einem hinzukommenden hochfieberhaften grippalen Infekt. Die Autop-

sie bestätigte die klinische Diagnose. Grampositive Sproßpilze konnten in Reinkultur aus der Medulla oblongata, der Pons cerebri und dem Cerebellum abgeimpft werden. In einer Mischkultur mit E.coli fanden sie sich in beiden Nieren und in der Blase. Die isolierten Pilze entsprachen morphologisch den vor elf Monaten aus dem Katheterurin des gleichen Kindes isolierten Stämmen.

Zu fieberhaften Reaktionen bei Beginn der Therapie kam es bei 17 behandelten Kindern, davon bei 10 mit Penicillin, bei 5 mit Spirocid, bei einem mit Penicillin und Spirocid und bei einem weiteren mit Neo-Salvarsan behandelten Kinde. Die Jarisch-Herxheimersche Reaktion, die als allergische Reaktion auf Spirochaetenantigene nach Zerfall der Erreger aufgefaßt wird, scheint also bei Penicillinbehandlung nicht häufiger aufzutreten als unter der Spirocid-Therapie. Bei der hohen Empfindlichkeit der Erreger läßt sich die Jarisch-Herxheimersche Reaktion auch durch das "Einschleichen" des Medikamentes nicht vermeiden, sie wird lediglich abgeschwächt. Im übrigen ist die Jarisch-Herxheimersche Reaktion durch Cortison (50-100 mg/die) gut beeinflußbar.

Bei unseren 33 nachuntersuchten Kindern fanden wir 5 debile Kinder und ein imbezilles Kind. Selbst bei frühzeitiger Erfassung der connatal luischen Kinder und promptem Einsetzen einer spezifischen Therapie lassen sich geistige Defekte nicht vermeiden. Ungeachtet dessen beobachteten wir hinsichtlich der Organsymptome und der serologischen Zeichen eine klinische Heilung. Die medikamentöse Behandlung war bei allen 6 Kindern bereits in der Neugeborenenperiode oder

im ersten Trimenon begonnen worden. Offenbar war nicht so sehr die Therapieform von Bedeutung, als vielmehr die grundsätzlich frühzeitige Anwendung der zur Verfügung stehenden Mittel in ausreichender Dosierung. Der Grund für diese Defektheilungen ist offenbar in einer irreparablen Läsion von Gehirnsubstanz durch die Spirochaeten noch vor Einleitung der Therapie und in einer nachfolgenden Entwicklungshemmung (Fetalzeit) zu suchen. Es ist nicht anzunehmen, daß diese Kinder einen erblichen oder erworbenen Intelligenzdefekt aufweisen, da es sich bei allen Kindern um eine Erkrankung an manifester Lues handelte und die Eltern gesund waren. Die beste Prophylaxe der Neugeborenen- und Säuglingslues besteht also offenbar in einer frühzeitigen Behandlung der schwangeren luischen Mutter. Wirkliche Abhilfe würde natürlich nur eine strenge gesetzliche Regelung der Erfassung luischer Mütter bedeuten. Denn bei den kontrollierten luischen Schwangeren hat es sich bei ausreichender Behandlung immer wieder gezeigt, daß bei den Neugeborenen keine Lues connata auftrat (O e h m e). Ist 2 Jahre vor der Schwangerschaft eine ausreichende antiluische Behandlung durchgeführt worden, so braucht die Mutter nicht erneut behandelt zu werden, wenn inzwischen der Liquor normal war und klinisch und serologisch keine Zeichen der Lues auftraten. Da diese Voraussetzungen selten erfüllt werden und es im Einzelfall kein sicheres Zeichen für eine Ausheilung der Lues gibt, wird von fast allen europäischen Autoren bei der Gefahrlosigkeit der Penicillinbehandlung der Grundsatz vertreten, daß jede Frau, die eine Lues hat oder hatte, in der Gravidität zum Schutz ihres Kindes

nochmals ausreichend mit Penicillin behandelt werden soll. Dabei ist einer antiluischen Behandlung vor der Schwan - gerschaft eine antenatale Therapie während der Gravidität vorzuziehen, da durch diese gleichzeitig das Kind geschützt wird. Die Gefahr einer Infizierung durch die Mutter nimmt für das Kind zwar ab, je länger die Erkrankung der Mutter zurückliegt (Kassowitzsche Regel), Sicherheit kann aber für das Kind nur eine antenatale Behandlung geben. Es sollte auch bei jeder erneuten Schwangerschaft eine weitere Kur durchgeführt werden, da jede Gravidität die stärkste Pro - vokation der Syphilis bedeutet. Über den Zeitpunkt des Behandlungsbeginns gehen die Ansichten auseinander; am be - sten ist das mittlere Drittel der Schwangerschaft. Aber auch bei verspätetem Beginn gegen Ende der Gravidität besteht nach O e h m e bei Behandlung ausschließlich mit Penicillin Aussicht auf ein gesundes Kind. Nach E. L a n - g e r ist die beste Prophylaxe für eine connatale Lues sowohl die antenatale als auch die postnatale Behandlung, wobei er für die antenatale Behandlung eine Gesamtmenge von 5 Mega-E (=50000 E alle 3 Std.) empfiehlt, zumal der Blutspiegel des Feten nur 40-50% desjenigen der Mutter beträgt. Bei ausreichender Zeit kann eine kombinierte Arsen-Wismutkur angeschlossen werden. Für die postnatale Präventivbe - handlung empfiehlt er Penicillin in einer Gesamtdosis von 1,5-3 Mega-E in 18-20 Tagen, beginnend mit einschleichenden Dosen. Eine Kur mit 40 g Spirocid und 0,8-1,0g Wismut (Gesamtdosis) kann bei manifester Lues nach wenigen Tagen Pause angeschlossen werden. Reichliche Flüssigkeitsauf -

nahme ist bei den mit Penicillin behandelten Säuglingen wegen bedrohlicher Exsiccose (Erweiterung der Nierengefäße durch Penicillin) geboten.

Auch unseres Erachtens sollte vor Beginn der zweiten Schwangerschaftshälfte, also bis zum 5.Monat, eine Kur mit 12 Mill.E.Penicillin begonnen werden, denn auch seronegative Mütter können seropositive Kinder, also luisch infizierte Kinder, zur Welt bringen, wie 7 eigene Beobachtungen zeigen. Ein in unserer Klinik angestellter Vergleich zwischen antenataler Behandlung und einer Behandlung ausserhalb der Schwangerschaft ergab, daß von 42 antenatal behandelten Kindern 30 gesund waren, 4 klinische Zeichen, 6 röntgenologische Zeichen und 2 positive Seroreaktionen aufwiesen. Bei der Behandlung der Mutter vor der Graviditä wurden von 25 Kindern 11 gesunde Kinder geboren; je 6 zeigten klinische und röntgenologische Zeichen, 2 positive Seroreaktionen. Immerhin ist zu beachten, daß selbst bei einer durchgeführten antenatalen Sicherheitsbehandlung,die nach 1949 fast ausschließlich mit Penicillin durchgeführt wurde, einige Kinder mit luischen Erscheinungen zur Welt kamen. Somit bietet nach eigenen Untersuchungen auch eine antenatale Behandlung keine absolut sichere Gewähr für ein gesundes Kind. (Allerdings ist die Dosierung bei der antenatalen Behandlung nicht bekannt geworden). Auch röntgenologische Knochenveränderungen im Sinne von Aufhellungs- oder Verdichtungszonen in der Epiphyse, Doppelkonturierung der Fußwurzelknochen oder periostale Begleitschatten wurden sowohl bei 6 Kindern, die antenatal mit der Mutter behandelt worden waren, als auch bei 6 Kindern, deren Mütter

außerhalb der Schwangerschaft antiluisch behandelt worden waren, gefunden. Kommen sie allein vor, so sind sie nach O e h m e kein sicheres Hinweiszeichen für eine Lues connata, da auch andere Erkrankungen des Kindes oder der Mutter während der Fetalzeit sowie auch eine antiluische Behandlung in der Gravidität (Oehme prüfte den Einfluß von Wismut) gleiche Knochenveränderungen hervorrufen können. Bestehen dagegen außer den röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen noch serologische oder gar klinische Zeichen, so kann die Diagnose einer Lues connata als gesichert angesehen werden. Ähnlich ist es mit den Seroreaktionen. Der positive Ausfall der Seroreaktionen allein (wir beobachteten positive Seroreaktionen bei 3 Kindern, die antenatal behandelt worden waren und bei einem Kind, dessen Mutter vor der Schwangerschaft eine antiluische Therapie erhalten hatte) kann durch einen diaplacentaren Reaginübergang von seiten der Mutter bedingt sein und eine Erkrankung des Kindes an Lues connata vortäuschen. Bestehen keine weiteren Anzeichen für eine Lues connata, so kann abgewartet werden und bei fallendem serologischem Titer auf eine Behandlung verzichtet werden, allerdings sind hierzu genaue körperliche und serologische Untersuchungen wiederholt notwendig. Die serologischen Untersuchungen sollten im ersten Lebenshalbjahr in mindestens monatlichen Abständen erfolgen, sind aber recht kostspielig und zeitraubend; die häufigen Blutentnahmen bei den jungen Säuglingen sind nicht ganz einfach und dabei schmerzhaft, und manch eine Mutter wird die regelmäßigen

Arztbesuche nicht einhalten können. Auch sind die Seroreaktionen mit Titerbestimmungen nur an bestimmten Kliniken mit Spezial-Laboratorien möglich. Im Kaiserin Auguste Viktoria-Haus werden in zweifelhaften Fällen die Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion,die Meinicke Klärungs- sowie die Citochol- und die Cardiolipinflok - kungsreaktion durchgeführt. Wird ein Klinikaufenthalt bevorzugt, so ist zu bedenken, daß das Kind meist mehrere Monate (ca. 3 Monate) stationär aufgenommen werden muß und durch Infektionen bedroht ist (Hospitalismus), abgesehen von den erhöhten Kosten. In allen Fällen, in denen die Mutter während der Schwangerschaft nicht oder nicht ausrei - chend behandelt wurde, sowie in allen denjenigen Fällen, in denen sich aus anderen Gründen keine Titerbestimmungen durchführen lassen, sollten die Neugeborenen unverzüglich eine Penicillin-Sicherheitskur erhalten, ebenso wie bei bestehendem Verdacht auf eine Lues connata.

Da unsere Untersuchungen gezeigt haben, daß auch luisch kranke Kinder geboren wurden von Müttern, die in der Gravidität eine sog. Sicherheitskur durchgemacht hatten,so sollte man sich auch hier lieber zu einer postnatalen Sicher - heitskur entschließen. Wir haben ja mit der heutigen Be - handlungsmethode in Form von Penicillin eine fast gefahrlose, kurzdauernde und trotzdem sehr erfolgreiche Thera - pieform in der Hand. Durch eine Kombination von ante- und postnataler Behandlung lassen sich die früher so häufigen luischen Spätschäden körperlicher oder geistiger Art mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit vermeiden.

Allerdings sollten auch die prophylaktisch behandelten Kinder noch jahrelang (etwa bis zum Eintritt in die Schule) weiter in klinischer und serologischer Kontrolle bleiben, da sie ja möglicherweise luisch infiziert waren und dementsprechend zu behandeln sind. (Nach S c h u e r m a n n waren vor der Penicillin-Ära von 240 antiluisch behandelten Kindern 138 geistig normal = 57,5 %, 83 geistig leicht herabgesetzt = 34,6 %, 18 geistig stark herabgesetzt und 1 ein Idiot = 8 %).

Waren bei unseren Kindern (meist jenseits des ersten Lebensjahres) wegen bisher fehlender oder unzureichender Behandlung erst Veränderungen wie Leber- und Milztumor ebenso wie Zeichen einer Hirnschädigung aufgetreten, so ließen sich diese Folgen nur schwer beseitigen. Das gleiche gilt für die pathologisch ausgefallenen Seroreaktionen bei diesen Kindern, obgleich nach E. M ü l l e r ein Negativwerden der Seroreaktionen auch bei Lues tarda nur von der Dauer und Intensität der Behandlung abhängen soll.

Nach den Untersuchungen von W i e m e r, F u h r m a n n u.a., kann man unterscheiden zwischen univalenten und bivalenten Antikörpern. Die univalenten Antikörper passieren die Placenta und werden als mütterliche Reagine mit Hilfe der Komplementbindungs-Reaktion (KBR) nachgewiesen (eine Ausnahme macht die Cardiolipin-Flockungsreaktion,die auch passive Antikörper nachweisen soll). Die univalenten Antikörper verschwinden später als passive Antikörper, meist innerhalb des ersten Trimenons. Die eigene Antikörperproduktion des Säuglings setzt innerhalb der ersten drei Le-

bensmonate ein und diese autochthon entstandenen Reagine zeigen sich durch einen starken Titeranstieg an. Beste - hen beim Neugeborenen dagegen positive Flockungsreaktionen, so sind diese auf eine Lues connata sehr verdächtig.

Da die Zahl der Kinder mit klassischen Luessymptomen (Beteiligung von Haut, Visceralorganen und Knochen) ebenso wie die Zahl der Todesfälle seit 1949 (Einführung der Antibiotica in Deutschland) immer kleiner geworden ist, muß man u.a. der Serodiagnostik umso größere Aufmerksamkeit schenken. Bei den lavierten Formen kann eine leichte Milzschwellung, eine Eiweiß- oder Zellvermehrung im Liquor oder Grävinghoffsche Schwachzeichen der einzige Hinweis auf eine Lues sein. Der Grund hierfür ist in der häufigen Anwendung der Antibiotica bei den graviden Frauen - sei es als Luesprophylaxe oder aus anderer Indikation - zu suchen. Es ist dann im Einzelfall nicht immer leicht, zu entscheiden, ob eine Lues connata vorliegt oder nicht, da auch andere Krankheiten gleiche Erscheinungen hervorrufen können (Toxoplasmose u.a.) und uns auch die Serodiagnose in den ersten Lebensmonaten (1. Trimenon) im Stich lassen kann. So sind z.B. von unseren an Lues connata mit manifesten Erscheinungen erkrankten Kindern 21 bei Therapiebeginn seronegativ gewesen. Von den 10 Kindern mit Lues tarda waren vier seronegativ. Während es sich im ersten Fall um eine noch fehlende Antikörperproduktion (mütterliche Behandlung oder späte Infektion des Kindes) handelt, ist bei der seronegativen Lues latens (tarda) eine so geringe Spirochaetenvirulenz anzunehmen, daß sie zu einer Antikörperproduk-

tion nicht ausreicht. Wir müssen daher nach den Untersuchungen von F u h r m a n n große Aufmerksamkeit einer mindestens über ein Vierteljahr durchgeführten Serodiagnose widmen, die mit Titerbestimmungen kombiniert sein soll. Durch die Isolierung des Cardiolipinantigens bei der Komplement-Bindungsreaktion und Flokkungsreaktion ist es möglich, unspezifische Reaktionen auszuschalten und titrimetrische Untersuchungen durchzuführen. Diese haben den Zweck, durch Titeranstieg oder -abfall festzustellen, ob eine Luesinfektion vorliegt oder nicht und dementsprechend eine Behandlung einzuleiten. Mit Hilfe der Flockungsreaktion ist es nach R e i n und K o n s t a n t möglich, autochthon entstandene Antikörper nachzuweisen, da diese die Placenta nicht zu passieren vermögen. Bestehen bei oder kurz nach der Geburt schon positive Flockungsreaktionen, so sind diese auf eine Lues connata verdächtig. Während früher die Liquorreaktionen auch häufiger unspezifisch positive Ergebnisse aufwiesen, lassen sich seit der Einführung des Cardiolipins derartige Liquoruntersuchungen ebenfalls mit großer Genauigkeit durchführen.

Mit der Einführung des Penicillins haben wir ein Antibioticum in der Hand, das nicht nur Infektionen, die durch Strepto- und Staphylokokken, Meningo-, Pneumo- und Gonokokken hervorgerufen werden, bekämpft, sondern auch die Spirochaeta pallida vernichtet und dadurch ihre Vermehrung verhindert. Besonders begrüßenswert ist es, daß das Penicillin gerade in der Kinderheilkunde so vielseitig an-

wendbar und dabei fast völlig unschädlich ist, da die Kinder Infektionen sehr viel widerstandsloser gegenüberstehen als Erwachsene, weil die Bildung von Schutzstoffen durch die Haut und Lymphdrüsen bei jungen Säuglingen fehlt und daher selbst banale Infekte für den Säugling eine ernste Gefahr bedeuten. Andererseits werden schwere Infektionen, wie sie z.B. die Lues connata darstellt, geheilt und die Kinder dadurch vor weiterem Schaden und chronischem Siechtum durch spätsyphilitische Erscheinungen bewahrt.

Nachdem sich das Penicillin einen Platz in der Vorbeugung und Behandlung der Lues connata erworben und diesen behauptet hat, müßte nun die Wirksamkeit der synthetischen Penicilline, die, per os gegeben, sehr wirksam sein sollen und ohne Verlust durch enzymatische Spaltung ins Blut gelangen, bei der ante- und postnatalen Therapie der Lues connata geprüft werden.

Zusammenfassung

Es wurden Nachuntersuchungen an Kindern angestellt, die von 1945-1955 im Kaiserin Augusta Victoria-Haus wegen Lues connata, Lues tarda oder wegen einer Luessicherheitskur lagen und die mit Spirocid, Spirocid-Penicillin oder Penicillin als alleinigem Medikament antiluisch behandelt wurden. Alle drei Behandlungsmethoden erwiesen sich bei der Behandlung der frischen Lues connata als wirksam, sofern frühzeitig, d.h. im 1. Trimenon, mit der Behandlung begonnen wurde; allerdings ließen sich trotz frühzeitiger Anwendung Intelligenzdefekte als Ausdruck von irreparablen Gehirnläsionen während der Fetalzeit durch keines der angewandten Mittel mit Sicherheit vermeiden. Ein Vorteil der Penicillinbehandlung gegenüber der Spirocidtherapie ist die gute Verträglichkeit und Unschädlichkeit sowie der schnelle Rückgang der klinischen Erscheinungen und der Infektiosität für die Umgebung. Die Behandlungszeit wird wesentlich verkürzt. Die Dosierung beträgt pro Kur 600000 E/kg Kg auf 20 Tage verteilt. In schweren Fällen empfiehlt es sich, diese Kur noch ein- bis zweimal im Abstand von 14 Tagen zu wiederholen.

Literaturverzeichnis

A d a m, E., Zur Bekämpfung der konnatalen Lues in Berlin (West), Sonderbuch aus "Bundesgesundheitsblatt" 1960, Nr.22, S.339-341, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg

A r z t, L. und G. G u m p e s b e r g e r, Wien.klin. Wschr. (1952) 688-693

A r z t, L. und G. G u m p e s b e r g e r, Hautarzt 3,25 (1952)

B a l l o w i t z, L. u. S c h ä f e r, H., Mschr.Kinderhk. 102, 336 (1954)

B l o c h, J., Das erste Auftreten der Syphilis in der europäischen Kulturwelt. Vortrag. Verlag G.Fischer, Jena (1904)

B l o c h, J., Der Ursprung der Syphilis. Vortrag. Verlag G.Fischer, Jena (1911)

C a i l l o u d, H. und K.M e i n i c k e, Münch.Med.Wschr. 102,1727 (1960)

D o e p f m e r, R., Med.Klin. 38, 1398 (1953)

D o e s c h l e i n, R., Zschr.Haut-Geschl.-Krh., Berlin 8, 437 (1950)

D r e s s e l h u y s, A.M.J., Ref.Zbl.Haut-Geschl.Krkh.86, 211 (1953)

E h r e n g u t, W., Arch.Kinderhk., 140,123 (1950)

E n k v i s t, O., Ref.Zbl.Haut-Geschl.Krh. 79,294 (1952)

F a l k, W. und W. K i r c h e r, Med.Klin. 46, 1052 (1951)

F a l k, W., Österr.Zschr.Kinderhk. 6, 126 (1951)

F u h r m a n n, W., Mschr.Kinderhk.104, 295 (1956)

G o t t r o n, H., Dtsch.med.Wschr.80, 267 (1955)

G r ä v i n g h o f f, W., Jb.Kinderhk.133,189 (1931)

G r e g o r c z y k, K., Ärztl.Mitt.45, 2204 (1960)

G r i m m e r, H., Zschr.Haut-Geschl.-Krkh.7,213 (1949)

G r i m m e r, H., in Bloch-Gsell-Langer "Antibiotica et Chemotherapia", S.Karger, Basel (1954)

G u m p e s b e r g e r, G., Die Syphilis des Kindes. Berliner Mediz.Verlagsanstalt (1956)

G u m p e s b e r g e r, G., Dermat.Wschr. 134, 845(1956)

G u m p e s b e r g e r, G., Österr.Zschr.Kinderhk.9, 151

H u s l e r, J., Krankheiten des Kindesalters von Lust-Pfaundler-Husler. Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1955

I n g r a h a m, Norman R.jr., Ref.Zbl.Haut-Geschl.Krkh. 81,378 (1952)

J o p p i c h, G., Kinderärztl.Praxis, Leipzig 16, 227 (1948)

K ü s t e r, F., und E.B e c k m a n n, Kinderärztl.Praxis, Leipzig 20, 149 (1952)

K u n d r a t i t z, K., Wien.klin.Wschr. 61,385 (1949)

L a n g e r, E., Arch.f.Dermat. 189, 99 (1949)

L a n g e r, E., Ärztl.Wschr. 10,454 (1955)

L a n d e s, E., Medizinische 1953, 349-350

L a w r e n z, K.H., Kinderärztl.Praxis, Leipzig 22,248 (1954)

M i t c h e l l - Nelson's Textbook of Pediatrics,5.Ausgabe (1950)

M o e l l e r, O., Lehrbuch der Pharmakologie, Verlag Benno Schwabe & Co., Basel 1953

M o r o, E., Lehrbuch der Kinderheilkunde von Feer-Kleinschmidt, Gustav Fischer Verlag, Jena 1952

M ü l l e r, E., Handbuch der Kinderkrankheiten von M.v.Pfaundler und A.Schlossmann 2, 1931

N a b a r r o, D., Congenital Syphilis, E. Arnold (publishers) Ltd., London 1954

N o e g g e r a t h, C., Ärztl.Wschr. 1/2, 876 (1947)

O e h m e, J., Dtsch.Gesundheitswesen 7,405 (1952)

O e h m e, J., Kinderärztl.Praxis, Leipzig 20,49 (1952)

O e h m e, J., Ärztl.Wschr. 6, 355 (1951)

O e h m e, J., Mschr.Kinderhk. 99,348 (1952)

O e h m e, J., Dtsch.Gesundheitswesen 5,175 (1950)

O e h m e, J., Dtsch.med.Wsch. 81,159 (1956)

O e h m e, H., Abhandlungen aus dem Gebiete der prakt. Kinderheilkunde, Band 1, Lues connata. VEB Georg Thieme, Leipzig 1956

P a r d o, Oswaldo A. und T u c h e r, Harold A., Ref.Zbl.Haut-Geschl.Krkh. 74, 113 (1950)

P a u l, P., Dtsch.med.Wschr. 75, 1688 (1950)

P e t e r s e n, U.-K., Zschr.Kinderhk. 69,242 (1951)

R i e d e l, H., Kinderärztl.Praxis, Leipzig 20,16 (1952)

R o t t e r, W. und L. W a g n e r, Zbl.Path. 89,137(1952)

S a r r a z i n, F., Med.Klin.44, 1372 (1949)

S c h e r z e r, E., Mschr.Kinderhk.101,268 (1953)

S c h ö n f e l d, W., Entwurf einer kurzen Geschichte der Dermatologie und Venerologie, Th.Ostermann Verlag 1954, Reihe Heilkunde und Geisteswelt, eine med.Schriftenreihe, herg.v.Prof.Dr.med. et phil.Joh.Steudel, Bern, Bd.6

S e e l e m a n n, K., und B. K o r n a t z - S t e g- m a n n, Mschr.Kinderhk. 100, 472 (1952)

V o r b e r g, G., Über den Ursprung der Syphilis.Verlag Julius Püttermann, Stuttgart 1924

V o s s, F., Die ansteckenden Krankheiten, von M.Gundel, Thieme Verlag Stuttgart, 4.Aufl. 1950

W e l l e r, R., Mschr.Kinderhk. 101, 266 (1953)

W i e d m a n n, A., Wien.klin.Wschr. 61,320 (1949)

W o r t m a n n, F., Dermatologica No.5, Vol.111 (1955)

Y l p p ö, A., Lehrbuch der Pädiatrie von Fanconi-Wallgren, Verlag Benno Schwabe & Co., Basel 1956

Z s c h u n k e, E., Dtsch.Gesundheitswesen 5,493 (1950)

Herrn Prof. Dr. med. H. W i e s e n e r
danke ich für die Überlassung des Themas
dieser Arbeit und für die stets freundlich
gewährte Unterstützung bei ihrer Durchführung.

L e b e n s l a u f

Als Tochter des Hochschulprofessors Dr. Hans Wölbling und seiner Ehefrau Hedwig geb. Boesenberg wurde ich am 4.11.1930 in Berlin geboren.

Ich absolvierte die Grundschule und die Droste-Hülshoff-Schule, Oberschule für Mädchen in Berlin-Zehlendorf, und legte die Reifeprüfung im Juni 1949 ab. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Medizin-Studium an der Humboldt-Universität Berlin, von der ich als Westberlinerin im November 1952 zwangsweise relegiert wurde, und setzte mein Studium 2 Semester lang an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz fort. Im Wintersemester 1953/54 konnte ich mich an der Freien Universität Berlin immatrikulieren, an der ich auch im Januar 1955 das medizinische Staatsexamen ablegte. Während der Semesterferien famulierte ich an chirurgischen, inneren, pädiatrischen und dermatologischen Kliniken. Meine Pflichtassistentenzeit absolvierte ich an der Kinderklinik Neukölln und an der chirurgischen, dermatologischen und inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses.

L e b e n s l a u f

Als Sohnes des Kammergerichtsrates Dr. Max Wolking und seiner Gattin Edith geb. Sprengling wurde ich am 4.11.1910 in Berlin geboren.

Ich absolvierte die Grundschule und das Werner-Siemens-Gymnasium, Oberschule für Knaben in Berlin-Charlottenburg, und legte die Reifeprüfung im Mai 1930 ab. Nach einem kurzen Gastspiel an der Humboldt-Universität Berlin, von der ich die Immatrikulation im November 1932 exmatrikuliert wurde, und nach mehrmaligem Studium 2 Semester lang an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz fort. Im Winterhalbjahr 1933/34 kehrte ich nach der Freien Universität Berlin immatrikuliert, um mich nach in Januar 1935 das medizinische Staatsexamen anschloß. Während der Sommersemesterferien leistete ich an einigen Kliniken, Instituten, pathologischen und dermatologischen Kliniken, meine Pflichtpraktikantenzeit absolviert ich an der Kinderklinik Charlottenburg und an der Universitätsklinik, Dermatologischen und Inneren Abteilung des Bethel-Krankenhauses.